

**Affektmodulation durch
Ausdauerlauf:
die Bedeutung endogener Opiode**

Eine PET-Ligandenaktivierungsstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Markus Andreas Koppenhöfer
aus Heidelberg
2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. René Hurlemann

Tag der Mündlichen Prüfung: 15. Februar 2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Direktor: Prof. Dr. Hans Heinz Schild

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	10
1.1	Hinführung zum Thema	10
1.1.1	Affektmodulation durch Ausdauerlauf und Mythos „Runner’s High“	11
1.1.2	Wechselwirkungen von Körper und Gehirn	13
1.1.2.1	Laufen als Therapie und Prophylaxe affektiver Erkrankungen	13
1.1.2.2	Laufen und Sport als Therapie und Prophylaxe bei anderen zentralnervösen Erkrankungen	14
1.2	Neurophysiologie und Neuroanatomie von Affekt und Emotion	15
1.2.1	Die Endorphin-Hypothese	15
1.2.1.1	Endorphine und Sport beim Menschen	16
1.2.1.2	Endorphine und Ausdauerbelastung bei Tieren.....	17
1.2.1.3	Kritik an der Endorphin-Hypothese	18
1.2.2	Modelle von Belohnung, Motivation und Hedonie: mehr als nur Endorphine....	18
1.3	Das opioiderge System.....	22
1.3.1	Morphin, Opiate und Opioide	22
1.3.2	Die Opioidrezeptoren (Opiatrezeptoren)	24
1.3.2.1	Geschichte und Nomenklatur.....	25
1.3.2.2	Der μ -Opioidrezeptor (mu, MOR).....	26
1.3.2.3	Der κ -Opioidrezeptor (kappa, KOR)	27
1.3.2.4	Der δ -Opioidrezeptor (delta, DOR)	27
1.3.2.5	Der NOP-Opioidrezeptor.....	28
1.3.2.6	Andere Rezeptoren	29
1.3.3	Endogene Opioide (Endorphine).....	30
1.3.3.1	Geschichte und Nomenklatur.....	30
1.4	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	31
1.4.1	Prinzip der PET: Positronenzerfall und Vernichtungsstrahlung.....	32
1.4.2	PET-Tracer	34

1.4.3	Der PET-Scanner	36
1.5	Ligandenaktivierung	39
1.5.1	Distributionsvolumen und Bindungspotential	41
1.5.2	Kompartimentmodelle	42
1.5.3	Parametrische Verfahren.....	43
1.6	Zielsetzung der Studie	44
1.7	Hypothese	44
2.	Material und Methoden	46
2.1	Versuchsteilnehmer	46
2.2	Studiendesign und Versuchsablauf	47
2.3	Zusatzexperiment: normale Trainingsläufe	49
2.4	[18F]Diprenorphin ([18F]FDPN).....	50
2.5	PET-Scanner und PET-Prozedur.....	50
2.5.1	Bearbeitung der PET-Daten	51
2.6	Visual Analog Mood Scales (VAMS).....	53
2.6.1	Zeitpunkte der VAMS-Erhebung.....	54
2.7	Statistische Analyse der PET-Daten und der affektiven Verhaltensdaten	55
3.	Ergebnisse	57
3.1	Die experimentelle Bedingung „RUN“	57
3.2	Messungen der Stimmungslage mittels visueller Analogskala	58
3.3	Zusatzexperiment: Trainingsläufe in gewohnter Umgebung.....	60
3.4	PET-Daten	61
3.4.1	Der Haupteffekt des Laufens auf die opioiderge Aktivierung	61
3.5	Testung der lokoregionären Spezifität entsprechend der Modellannahmen für opioiderge Neurotransmission im Zusammenhang mit Affektverarbeitung	65
3.5.1	Region-of-Interest Frontaler Cortex.....	66
3.5.2	Region-of-Interest Anteriores Cingulum	67
3.5.3	Region-of-Interest Insula	68
3.5.4	Korrelation der Opioidbindung mit VAMS-Werten für Euphorie	69
4.	Diskussion	71
4.1	Tierexperimentelle Daten.....	72

4.2 Interpretation der Regionen mit ausdauerinduzierter Opioidfreisetzung und opioiderg-dopaminerge Wechselwirkungen	74
4.3 Alternative Interpretationen der Diprenorphin-Bindungsreduktion nach Ausdauersport.....	76
4.4 Affektmodulation nach normalen Trainingsläufen	77
4.5 Methodenkritik und Ausblick	78
5. Zusammenfassung	82
6. Abbildungsverzeichnis	84
7. Tabellenverzeichnis	85
8. Literaturverzeichnis	86
9. Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

δ -OR/DOR	delta-Opioidrezeptor
κ -OR/KOR	kappa-Opioidrezeptor
μ -OR/MOR	mu-Opioidrezeptor
[¹⁸ F]FDPN	[¹⁸ F]Diprenorphin
AC-PC-Linie	anteriore Commissur-posteriore Commissur-Linie
ACC	anteriöer cingulärer Cortex
ACTH	adreno-corticotropes Hormon
BA	Brodman Area
BBB	blood-brain barrier
BMI	Body Mass Index
BP	Bindungspotential
BDNF	brain-derived nerve growth factor
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
CSF	cerebrospinal fluid
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DV	Distributionsvolumen
FDR	false discovery rate
FWE	family wise error
FWHM	full width at half maximum
GABA	gamma amino butter acid
GPCR	G-protein-coupled receptors
INS	Insula, insulärer Cortex
LOR	Line of response
MNI	Montreal Neurological Institute
NGF	nerve growth factor
OFC	orbitofrontaler Cortex
PBS	phosphate-buffered saline
PCC	posteriöer cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex

P-gp	P-Glycoprotein
POMS	profile of mood scale
SMC	sensomotorischer Cortex
SPECT	single photon emission computed tomography
SPM	statistical parametrical mapping
VAMS	visual analog mood scale
VO2	Sauerstoffaufnahme kapazität
VTA	ventral tegmental area
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Was führt Menschen dazu, sich immer wieder aufs Neue freiwillig laufend zum Beispiel auf den über 42 Kilometer langen Weg eines Marathons zu machen? Langstreckenwettkämpfe sind heutzutage nicht selten Massenveranstaltungen mit mehreren tausend Teilnehmern. Am Berlin-Marathon haben 2009 rund 60.000 Läufer teilgenommen, ähnlich viele wie in jedem Jahr. In New York bewerben sich jährlich über 100.000 Läufer. Laufveranstaltungen dieser Art gibt es in fast jeder Großstadt. Die Teilnahme an einem Marathon setzt eine meist monatelange Vorbereitung voraus, in der die Läufer mehrmals, oft bis zu sieben Mal pro Woche, laufen. Häufig unter widrigen klimatischen Bedingungen und eventuell mit beginnenden oder nicht ausgeheilten Verletzungen (Colt und Spyropoulos, 1979) oder trotz bestehender belastungsinduzierter kardialer Ischämie (Fedele et al., 1991; Patil et al., 2012). Trainingsumfänge von 100 km oder mehr pro Woche sind auch für ambitionierte Hobbyläufer keine Seltenheit. Was führt so viele Menschen zu solchen Anstrengungen? Ruhm ist damit nicht zu erreichen. Bis auf die Eliteläufer, zu denen allenfalls einige Dutzend gehören, gehen die Wettkampfergebnisse des Großteils der Läufer in der anonymen Masse unter. Preise oder Geld sind ebenfalls nur für einen winzigen Bruchteil der Teilnehmer zu gewinnen. Die Motivation muss eine andere sein. Eine Motivation, die sich unabhängig von äußeren Anreizen vielmehr aus einem intrinsischen, sich selbst aufrechterhaltenden Antrieb speist. Als eine mögliche Erklärung wird seit nunmehr einigen Jahrzehnten die Existenz eines physiologischen „Belohnungssystems“ für körperliche Anstrengungen und insbesondere ausdauernde sportliche Aktivitäten wie Langstreckenläufe diskutiert, welches in Zusammenhang steht mit dem „körpereigenen Opium“, den endogenen Opioiden. Es gibt reichlich Hinweise, dass ausdauerndes Laufen in der Evolution des Menschen eine Schlüsselrolle gespielt hat und dass Physiologie und Anatomie des Menschen auf Ausdauerlauf ausgerichtet sind (Bramble und Lieberman, 2004). Anekdotische Berichte von Läufern, die während des Laufens rauschähnliche Hochgefühle erleben, haben den Begriff des „Runner's High“ geprägt und die Ausschüttung endogener Opioide als Ursache dieses Phänomens der Affektmodulation durch Ausdauersport in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt (Harber und Sutton, 1984).

1.1.1 Affektmodulation durch Ausdauerlauf und Mythos „Runner's High“

Es ist eine intuitiv nachvollziehbare Tatsache, dass sportliche Betätigung insgesamt und längerdauernde aerobe Belastungen wie Ausdauerlauf im Besonderen, positive Auswirkungen auf das Körpergefühl und die Stimmung haben. Von den unmittelbar eintretenden akuten Wirkungen auf das momentane Selbstgefühl sind langfristige, teilweise jahrzehntelange positive Effekte auf die geistige Gesundheit und den Alterungsprozess zu unterscheiden, für die es immer mehr Hinweise gibt (Anderson et al., 2010; Deslandes et al., 2009; MacLean, 1949).

Bereits vor einigen Jahrzehnten wurden sportlicher Betätigung und insbesondere dem Ausdauersport auch psychische Effekte zugeschrieben, wie etwa Stressreduktion (Rosch, 1985), Anxiolyse (Morgan, 1985), Stimmungsaufhellung (Janal et al., 1984; Wildmann et al., 1986) sowie eine verminderte Schmerzwahrnehmung (Janal et al., 1984).

Ein in Läuferkreisen seit Jahrzehnten etablierter Begriff ist das „Runner's High“, dem die Vorstellung zugrunde liegt, dass das Laufen analog zur Applikation von psychotropen Substanzen akute Veränderungen des Affekts hervorzurufen vermag, welche einem Rausch oder Hochgefühl ähnlich sind. Daran, dass bei Langstreckenläufen mitunter „Glückshormone“ ausgeschüttet werden, zweifelt kaum ein Läufer. Ein Phänomen, dass auch in der Laienpresse in außerordentlichem Umfang diskutiert wurde und wird. So nennt der erfolgreiche Langstreckenläufer und Autor mehrerer Laufbücher Herbert Steffny als Gründe für regelmäßiges Lauftraining: „Sie bauen spielerisch, ohne sich zu verausgaben, Stresshormone ab [...] Sie fühlen sich durch die Freisetzung des körpereigenen Glückshormons Serotonin sowie von Endorphinen wohl. Sie werden weniger anfällig für Depressionen“ (Steffny, 2009). Und in der Tat hat wohl jeder, der sich sportlich betätigt, schon ganz unmittelbar selbst die Erfahrung gemacht, sich insbesondere nach der Belastung für einige Zeit „besser“ zu fühlen (Greist et al., 1979).

Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Lage jedoch längst nicht ganz so eindeutig. Welche Mechanismen dieser vielfach beobachteten Affektmodulation zugrunde liegen ist noch nicht abschließend geklärt. Im Gegenteil ist das „Runner's High“ schon durchaus treffend mit Loch Ness verglichen worden (Partin, 1983). Durch das große allgemeine Interesse ist das „Runner's High“ gewissermaßen zu einem legendenumrankten Mythos geworden, bei dessen Diskussion nicht immer ausschließlich auf nachprüfbare Fakten zurückgegriffen wurde. Dabei ist dieser Mythos des Laufens ohne Rücksicht auf

Erschöpfung kein Phänomen unserer Zeit, sondern reicht bis in die Antike zurück. In der – historisch umstrittenen – Legende der Schlacht von Marathon (490 v.Chr.) läuft ein griechischer Bote vom Schlachtfeld in Marathon nach Athen, um dort zu Tode erschöpft die Botschaft des Sieges über die Perser zu überbringen ([https://de.wikipedia.org/wiki/Marathon_\(Griechenland\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Marathon_(Griechenland)), Zugriffsdatum 21.12.2018).

Es gibt dementsprechend keine allgemein anerkannte Definition des „Runner's High“. Es wird darunter ein Komplex angenehmer, wohliger Gefühle bis hin zu rauschähnlichen Bewusstseinszuständen verstanden. Häufige Beschreibungen beinhalten Wahrnehmungen „unbegrenzter Energie“, „Wohligkeit“ oder der „inneren Harmonie“ und typischerweise das Gefühl, „endlos weiterlaufen zu können“. Das Ausmaß der durch Ausdauerbelastung induzierten Stimmungsänderungen unterscheidet sich interindividuell sehr stark (Dietrich, 2004). Manche Läufer fühlen sich in einer Art Trance, die sie angeblich dazu befähigt, die Symptome der körperlichen Erschöpfung aus der Wahrnehmung auszublenden und weiterzulaufen. Andere erleben die affektive Modulation bei Ausdauersport als ein nur wenige Minuten andauerndes Anfluten „wohliger Gefühle“ oder ein bis über Stunden nach Ende des Laufes anhaltendes Glücksgefühl. Eine detaillierte introspektiv-meditative und naturgemäß subjektive Beschreibung seiner Lauferfahrungen liefert Mandell (1979), in welcher auch die akuten Auswirkungen des Laufens auf Körper- und Umgebungswahrnehmungen sowie die prolongierten Effekte auf das psychische und physische Befinden deutlich werden:

„Dreißig Minuten draußen und etwas passiert. Beine und Arme werden leicht und rhythmisch [...]. Die Erschöpfung verschwindet und ich fühle mich kraftvoll. Ich denke, ich werde heute 25 Meilen laufen [...]. Dann, irgendwann in der zweiten Stunde, kommt die unheimliche Zeit. Farben sind hell und herrlich, Wasser glitzert, Wolken atmen und mein Körper löst sich von der Erde, schwimmend. Eine liebevolle Zufriedenheit dringt von unten in mein Gehirn und Gedanken sprudeln hervor ohne Spuren. Ich finde den Platz, den ich brauche, um zu leben, wenn ich leben werde. Die Laufliteratur sagt, dass man für immer süchtig ist, wenn man zwei Monate lang sechs Meilen am Tag läuft. Ich verstehe das. Eine kosmische Perspektive und Frieden befinden sich zwischen Meile sechs und zehn eines Laufes. Ich habe sie so überall gefunden.“

Nach dem Lauf kann ich mein Gehirn nicht benutzen. Es ist leer. Dann füllt es sich wieder. Gegen Nachmittag bin ich zurück im Leben mit einer langanhaltenden, geschmeidigen Energie, einem ruhigen Gefühl der Stärke [...]“ ((Mandell, 1979), Übersetzung aus dem Englischen Markus Koppenhöfer).

Trotz dieser faszinierenden, mitunter extrem ausgeprägten kurzfristigen Affektänderungen sind andere Affektkomponenten sehr reproduzierbar, nach längerer und regelmäßiger körperlicher Ausdauerbelastung nachweislich: Stressreduktion, affektive Ausgeglichenheit, verbesserter Schlaf und allgemeines Wohlbefinden sowie deren Verschlechterung bei Unterbrechung des Trainings, wie in vielen Arbeiten gezeigt werden konnte (Janal et al., 1984; Koltyn, 2000; Mondin et al., 1996; Rosch, 1985).

1.1.2 Wechselwirkungen von Körper und Gehirn

Der Nutzen einer erhöhten physischen Aktivität auf die Gesundheit ist allgemein anerkannt und gut dokumentiert. Regelmäßige sportliche Betätigung hat sich in einer Vielzahl von Studien als vorteilhaft erwiesen, indem es kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas und die Entstehung oder das Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit verringern kann (Anderson et al., 2010). Aber auch Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Osteoporose werden positiv beeinflusst. Auch die Inzidenz von malignen Neoplasien scheint sich durch eine aktivere Lebensführung verringern zu lassen. So fand sich in einer großen Metaanalyse ein um 24 Prozent reduziertes Risiko an einem Kolonkarzinom zu erkranken, wenn man aktive mit inaktiven Studienteilnehmern vergleicht (Wolin et al., 2009). Auf diese vielfältige Weise wird insgesamt auch die vorzeitige Mortalität verringert und die Lebenserwartung erhöht (Paffenbarger, 1988).

1.1.2.1 Laufen als Therapie und Prophylaxe affektiver Erkrankungen

Diese oben genannten Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden und die Stimmung wurden schon früh als ein vielversprechender Ansatz erkannt, die Effekte aerober Belastungen zur Therapie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen,

insbesondere depressiver Syndrome, zu nutzen. Bereits vor über 30 Jahren fanden Greist et al. einen mindestens gleichwertigen Effekt von Lauftraining auf die Symptomlinderung von depressiven Patienten im Vergleich mit mehrwöchiger Psychotherapie (Greist et al., 1979). Das Lauftraining umfasste hier einstündige Trainingsläufe 3 - 4x/ Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen. In den letzten Jahren sind vielen Studien veröffentlicht worden, die eine signifikante Reduktion depressiver Symptome beobachten konnten (Review bei Ströhle, 2009). In einer Patientenpopulation mit nachgewiesener Major Depression konnten signifikante Effekte von mindestens 9-wöchigen Trainingsprogrammen nachgewiesen werden. Verglichen mit einer etablierten antidepressiven Medikation (Sertralin) war zum Beispiel ein viermonatiges Lauftraining genauso effektiv (Blumenthal et al., 1999) und darüber hinaus zeigte die Exercise-Gruppe ein signifikant geringeres Rückfallrisiko bei einer Nachuntersuchung nach 10 Monaten (Babyak et al., 2000). In einer Studie von Dimeo et al. mit Patienten mit therapieresistenter Depression konnte schon ein 30-minütiges Walking auf dem Laufband an zehn aufeinanderfolgenden Tagen eine klinisch relevante Verbesserung der depressiven Symptomatik bewirken (Dimeo et al., 2001). Auch verglichen mit einer Placebo-Bedingung (Stretching- und Entspannungsübungen) konnte die gleiche Arbeitsgruppe die positiven Effekte des leichten Ausdauertrainings bestätigen (Dimeo et al., 2001; Greist et al., 1979).

In der S3-Leitlinie zur Therapie der unipolaren Depression vom August 2011 wird körperliches Training als klinischer Konsens und somit als ein Standard in der Therapie bezeichnet.

1.1.2.2 Laufen und Sport als Therapie und Prophylaxe bei anderen zentralnervösen Erkrankungen

Auch bei anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sind positive Effekte von strukturierten Sport-Programmen nachgewiesen worden.

Beim Alzheimer-Syndrom, einer neurodegenerativen Erkrankung mit der Bildung von Amyloidplaques, Tau-Proteinablagerungen und Nervenzelluntergang insbesondere in Temporallappen und Hippocampus, einer verminderten cholinergen Aktivität und allgemeiner kognitiver Verschlechterung, ist Sport sowohl ein wichtiger Faktor zur

Prävention, wie auch zur Verbesserung von Affekt und psychosozialer Funktion bei bereits diagnostizierter Erkrankung und kann die Anzahl der Krankenhausaufenthalte verringern und die Lebensqualität erhöhen (Deslandes et al., 2009). Hierbei handelt es sich aufgrund des Patientengutes meist um gemischte Trainingsprogramme mit aerober Belastung, Stretching und Muskeltraining und nicht um reines Lauftraining.

Beim Parkinson-Syndrom, hervorgerufen durch Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra, das typischerweise mit extrapyramidal-motorischen Symptomen wie Tremor, Rigidität und Hypo/Akinesie, sowie Haltungs- und Gleichgewichtsstörungen einhergeht, sind ebenfalls protektive und lindernde Wirkungen von Sport beobachtet worden. Hier besteht eventuell sogar eine Dosis-Wirkungsbeziehung, da höhere Intensitäten wie Laufen/Jogging, Tennis etc. einen größeren Effekt hatten, als geringere Aktivitätslevel wie Wandern oder Tanzen (Thacker et al., 2008).

Es ist bei der Interpretation zu bemerken, dass im Fall von dementiellen oder neurodegenerativen Erkrankungen eine Verbesserung von Koordination und Geschicklichkeit oder eine Verringerung der Fallneigung durch Training einen eventuell größeren Teil der positiven Effekte ausmachen, als neurobiochemische Veränderungen (Deslandes et al., 2009).

Bei allen vorhandenen Unsicherheiten und bestehenden methodologischen Mängeln (nicht zuletzt die Schwierigkeit, Probanden oder Patienten über die Tatsache zu verblinden, dass sie trainieren (Salmon, 2001)), summieren sich die Hinweise zu einem positiven Gesamtbild.

Sport beeinflusst also nicht nur den Körper, sondern auch das Gehirn. Eine Erkenntnis, die Juvenal schon vor zweitausend Jahren formulierte: *mens sana in corpore sano*.

1.2 Neurophysiologie und Neuroanatomie von Affekt und Emotion

1.2.1 Die Endorphin-Hypothese

Einer der Erklärungsansätze für die Affektmodulation beim Ausdauerlauf, der die größte öffentliche Aufmerksamkeit erhalten hat, ist die „Endorphin-Hypothese“ (Morgan, 1985), welche jene psychischen Effekte dem zentralen opioidergen System zuschreibt. Sie nahm ihren Ausgang von anekdotischen Berichten von Läufern über plötzliche rauschähnliche

Stimmungsveränderungen während oder nach dem Laufen, wie oben skizziert. Nach der Entdeckung der endogenen Opioiden Mitte der 1970er Jahre gab es im Zuge der Erforschung der physiologischen Rolle dieser Peptide viele Versuche, dieses dann bald als „Runner's High“ bezeichnete Phänomen mit diesen Methoden zu erklären. Die Endorphin-Hypothese wurde unterstützt von einer Vielzahl von Studien, die beispielsweise erhöhte Endorphinspiegel im peripheren Blut nachgewiesen haben.

1.2.1.1 Endorphine und Sport beim Menschen

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 fand in 59 Studien einen Anstieg peripherer Endorphinspiegel nach Ausdauerbelastung. In den Studien, in denen unterschiedliche Intensitätslevel der Ausdauerbelastung miteinander verglichen wurden, bestand trotz hoher Variabilität ein Zusammenhang zwischen Intensität und Ausmaß des Endorphinanstiegs im Blut (Review bei: (Boecker et al., 2010)). Die Versuchsprotokolle waren sehr unterschiedlich und Art und Dauer der Laufbelastung oft kaum definiert. Gambert et al. beispielsweise konnten bereits nach einer 20-minütigen submaximalen Laufbandbelastung mit 80% der erwarteten maximalen Herzfrequenz einen signifikanten Anstieg der Plasmalevel von β -Endorphinen messen (Gambert et al., 1981).

Colt et al. verglichen einen leichten Lauf in „angenehmem, selbstgewählten Tempo“ von etwa 6 – 12 km Länge mit einem „fast maximalen“ Lauf von unbestimmter Länge bei trainierten Läufern (durchschnittliche Wochenleistung 48 km). Sie fanden ebenfalls signifikante Anstiege der Plasmalevel und konnten darüber hinaus eine positive Korrelation zwischen Ausmaß des Anstiegs und Intensität der Belastung zeigen (erhöhte Plasmaendorphinspiegel bei 45 % der Probanden nach dem leichten Lauf vs. 80 % nach dem submaximalen Lauf) (Colt, Wardlaw et al. 1981).

Farrell et al. untersuchten bei sechs gut trainierten Ausdauerläufern den Anstieg der β -Endorphinspiegel nach jeweils 30-minütiger Laufbandbelastung in drei verschiedenen Intensitäten: selbst gewählte Intensität, 60% VO₂max und 80% VO₂max (VO₂ = Sauerstoffaufnahmekapazität). Einen signifikanten Anstieg fanden sie hingegen nur bei 60% VO₂ und bemerkten große interindividuelle Unterschiede in dieser sehr kleinen Population von Athleten (Farrell et al., 1982).

Sheps et al. zeigten zudem, dass die gemessenen Plasmaspiegel von β -Endorphinen auch intra-individuell große Unterschiede aufweisen und somit kaum reproduzierbar sind (Sheps et al., 1988). Die Aussagekraft von Absolutwerten von Endorphinen im peripheren Blut scheint also fraglich.

Die Endorphin-Hypothese wurde auch durch Versuche gestützt, die eine Aufhebung der durch Ausdauerleistung hervorgerufenen Effekte wie Stimmungsaufhellung, Verminderung der Schmerz Wahrnehmung (Janal et al., 1984) und Miosis der Pupillen (Allen et al., 1983) durch den unspezifischen Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon zeigen konnten.

In der Arbeit von Janal et al. wurde bei 12 trainierten Ausdauerläufern nach zwei jeweils etwa 10 km langen Läufen (6,3 Meilen) an einem Tag Naloxon (2 x 0,8 mg), an einem anderen Tag Placebo injiziert und jeweils thermischer Hitzeschmerz, ischämischer Tourniquetschmerz und Kälteschmerz durch Eiswasser mit Hilfe von visuellen Analogskalen evaluiert. Es zeigten sich schmerzmindernde Effekte des Laufes auf den Ischämieschmerz und den Hitzeschmerz. Durch Naloxon konnte dieser analgetische Effekt teilweise aufgehoben werden, der somit wahrscheinlich durch endogene Opioide bedingt war.

Ebenso waren die VAS-Werte von „Freude“ („joy“) und „Euphorie“ („euphoria“) nach den Läufen erhöht, der Anstieg wurde aber durch Naloxon abgeschwächt. Auch dies ein Indiz für eine Endorphinbeteiligung.

1.2.1.2 Endorphine und Ausdauerbelastung bei Tieren

In Tierversuchen an Hunden und Ratten konnten β -Endorphin-Konzentrationen auch im Liquor cerebrospinalis (CSF) untersucht und mit peripheren Plasmaspiegeln verglichen werden. Radosevich et al. verglichen 1989 eine niedrige und eine hohe 90-minütige Laufbandbelastung von Hunden mit einer ruhenden Vergleichsgruppe und fanden einen Anstieg von β -Endorphinen, ACTH und Cortisol im Plasma und im Liquor. Dieser Anstieg erfolgte im Plasma bei höherer Belastung schneller und quantitativ ausgeprägter, war also intensitätsabhängig. Zentral kam es bei niedriger Belastung ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg, nicht jedoch in der Gruppe der hohen Intensität (Hoffmann et al., 1990; Radosevich et al., 1989). In Ratten zeigte sich ebenfalls ein Anstieg von β -

Endorphinen im Liquor nach einer mehrwöchigen regelmäßigen, freiwilligen Laufradaktivität, der erst nach 96 Stunden erzwungener Ruhe wieder auf baseline-Werte zurückging (Hoffmann et al., 1990).

In post-mortem-Rezeptor-Studien an Ratten wurde gezeigt, dass kurzfristige Laufrad-Belastung die Expression des μ -Opioidrezeptors im Hippocampus erhöht, während diese durch langfristige Belastung vermindert wird (de Oliveira et al., 2010). Die verminderte Opioidrezeptordichte nach längerem Training legt die Vermutung nahe, dass es durch die chronisch erhöhte opioiderge Aktivität zu einer Down-Regulation auf Rezeptorebene kommt.

1.2.1.3 Kritik an der Endorphin-Hypothese

Andere Autoren konnten die Aufhebung der laufbedingten Stimmungsaufhellung durch den Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon hingegen nicht nachvollziehen. Markoff et al. injizierten in einer placebo-kontrollierten Studie an trainierten Langstreckenläufern nach einem mindestens einstündigen Lauf in gewohntem Trainingstempo 0,8 mg Naloxon subcutan und verwendeten eine vierstufige visuelle Analogskala (profile of mood scale (POMS)). Sie konnten eine Verbesserung der Stimmung (insbesondere der Entitäten „Wut/Feindseligkeit“ und „Anspannung/Ängstlichkeit“) durch den Lauf feststellen, die jedoch durch die Naloxoninjektion nicht signifikant beeinflusst wurde (Markoff et al., 1982). Die Tatsache, dass die Arbeiten, die eine Beteiligung des endogenen Opioidsystems an den affektiven Veränderungen durch Ausdauerlauf propagieren, überwiegend auf Messungen von Endorphinen im Plasma beruhen, hat an ernstzunehmender Kritik an der Endorphin-Hypothese geführt (Dietrich, 2004). Diese Moleküle können aufgrund ihrer Größe die Blut-Hirn-Schranke wahrscheinlich nicht oder nur teilweise überwinden (Dearman und Francis, 1983) und somit bleiben Beziehungen zwischen peripherer und zentralnervöser Endorphinkonzentration unklar.

1.2.2 Modelle von Belohnung, Motivation und Hedonie: mehr als nur Endorphine

Die physiologischen und anatomischen Korrelate von Affekt und Emotionen sind noch in vielem unverstanden und die Komplexität der neuronalen Schaltkreise lässt eine

vollständige Kartierung schon dieses begrenzten Ausschnitts der Hirnphysiologie zumindest zum aktuellen Zeitpunkt illusorisch erscheinen.

Emotionen und affektive Zustände lassen sich auch nicht mit einem oder einigen wenigen Neurotransmitter- oder Neuromodulatorsystemen allein erklären, sondern werden durch komplexe Wechselwirkungen zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittersystemen wie z.B. Acetylcholin, GABA, Glutamat, Neuromodulatoren wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, neurotrophen Faktoren wie BDNF (brain-derived nerve growth factor) und NGF (nerve growth factor), Neuropeptiden wie Endorphinen, Cholezystokinin, Neuropeptid Y und VGF-Protein beziehungsweise Membranlipiden wie den Endocannabinoiden generiert (Williams et al., 2007). In den letzten Jahrzehnten der Hirnforschung entstandene und populär gewordene Gleichungen wie Opioide = Vergnügen, Dopamin = Glück, Serotoninmangel = Depression, Nucleus accumbens = Belohnung oder Amygdala = Furcht sind sicherlich übermäßige Vereinfachungen (Kringelbach und Berridge, 2009). Vielmehr sind komplexe gegenseitige Beeinflussungen mehrerer dieser Systeme untereinander wahrscheinlich. Nichtsdestotrotz sind Dopamin, die Endorphine, die Endocannabinoide und Serotonin in diesem Kontext Transmittersysteme von herausragender Bedeutung. Dabei arbeiten sie nicht strikt anatomisch oder funktionell voneinander getrennt. Sowohl Dopamin- als auch Opioidrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in vielen zentralnervösen Strukturen nebeneinander und oft an denselben Neuronen vorkommen. Am besten erforscht ist dies in den Basalganglien und im Mittelhirn (Sesack und Pickel, 1992; Stefano et al., 1982).

Insbesondere bei der Affektverarbeitung und der Modulation von körperlicher Aktivität zeigen die Endorphine ausgeprägte Interaktionen mit Dopamin. So wird beispielsweise das mesolimbische dopaminerge System, das hauptsächlich aus VTA (ventral tegmental area), Nucleus accumbens und frontalem Cortex besteht und eine entscheidende Rolle in der Vermittlung von Hedonie und Abhängigkeit einnimmt, durch endogene Opioide moduliert und auf diese Weise auch die lokomotorische Aktivität und die Affektmodulation als Reaktion auf Sport beeinflusst (Dishman, 2009a). Desweiteren fanden Werme et al. in Ratten (2002), dass durch Ausdauerlauf im Laufrad Transkriptionsfaktoren im Nucleus accumbens aktiviert werden und dass Individuen, die diese Gene (c-fos und delta fosB)

in opioidergen, striatalen Neuronen überexprimieren, signifikant mehr laufen, als andere. Als möglicher Mechanismus wird angenommen, dass delta fosB die Laufaktivität erhöht, indem es die Dynorphinfreisetzung hemmt, welche normalerweise über κ -Opioid-Rezeptoren die Dopaminkonzentration im VTA und Nucleus accumbens verringert (Dishman, 2009a; Werme et al., 2002).

Neben den neurochemischen sind auch die neuroanatomischen Aspekte von Emotion und Affekt derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Die bisher bestehenden Hinweise auf die Affektverarbeitung und –generierung oder zumindest Affektmanifestation im Gehirn rücken bestimmte anatomische Regionen in den Mittelpunkt des Interesses. Diese befinden sich sowohl im Cortex (orbitofrontaler, cingularer, insularer Kortex), als auch subkortikal (Nucleus accumbens, ventrales Pallidum, Hirnstamm) (Kringelbach und Berridge, 2009). Insbesondere dem Cingulum ist bereits in der Beschreibung des zentralen Neuronenkreises zur Prozessierung von Emotionen durch Papez im Jahre 1937 (heute bekannt als „Papez’ Neuronenkreis) (Dalgleish, 2004; Papez, 1995) eine entscheidende Rolle zugeschrieben worden. MacLean fügte in seinem 1949 veröffentlichten anatomischen Modell bereits den präfrontalen Cortex und die Amygdala als maßgebliche Regionen der Emotionsgenerierung hinzu und prägte den Begriff des limbischen Systems (lat. limbus – Saum) mit dem Hippocampus als Zentrum (MacLean, 1949). Die Forschung der folgenden Jahrzehnte konnte die Bedeutung vieler dieser Regionen bestätigen und bis heute gilt das limbische System als zentraler Manifestationsort von Emotion und Affekt im Gehirn. Aktuelle Daten weisen allerdings daraufhin, dass der Einfluss etwa des Hippocampus, der Corpora mammilaria und des anterioren Thalamus in den frühen Theorien überschätzt wurde, während andere bereits damals vorgeschlagene Regionen immer mehr als integrale Bestandteile der Affektverarbeitung bestätigt werden. Diese sind das ventrale Striatum und die Basalganglien, die Amygdala, der Hypothalamus, das Cingulum und der präfrontale Cortex (Dalgleish, 2004).

Ein aktuelles Modell und den Versuch einer Synthese der derzeitigen Kenntnisse der Neuroanatomie von Affekt und Emotion liefern Kringelbach und Berridge in ihrer „incentive salience“-Hypothese (Kringelbach und Berridge, 2009). Sie unterscheiden darin drei psychologische Komponenten von Belohnung: Wollen (wanting), Mögen (liking) und

Lernen (learning), die jeweils sowohl bewusste, als auch unbewusste Komponenten enthalten (siehe Abb.1).

Dabei ist unter liking eine unmittelbare Reaktion auf einen als angenehm empfundenen Stimulus zu verstehen, beispielsweise die mimischen Veränderungen beim Schmecken von Zucker, die sich in den meisten Säugetieren verblüffend ähneln. Das Wanting dagegen meint den Prozess, einen Stimulus als erstrebenswert zu bewerten. Dies kann auch ohne unmittelbare liking-Komponente geschehen, beispielsweise wenn ein Drogensüchtiger einen starken Drang verspürt, Drogen zu nehmen, ohne dies auf einer bewussteren, kortikalen Ebene zu „wollen“. Es kann also durchaus wanting ohne liking auftreten, was Kringelbach und Berridge damit erklären, dass diese psychologischen Komponenten durch verschiedene Neurotransmittersysteme generiert werden.

Die Autoren schlagen vor, dass das mesolimbische dopaminerge System eher die motivationale Grundlage von Belohnung („wanting“) darstellt, als das „Wohlgefühl“ („liking“) an sich. Diese mehr hedonische Komponente wird über parallel- oder nachgeschaltete Signalwege vermittelt, die insbesondere GABA, Endocannabinoide und endogene Opiode vor allem im ventralen Striatum und striatal-pallidalen Schaltkreisen verwenden (Kringelbach und Berridge, 2009; Smith und Berridge, 2007).

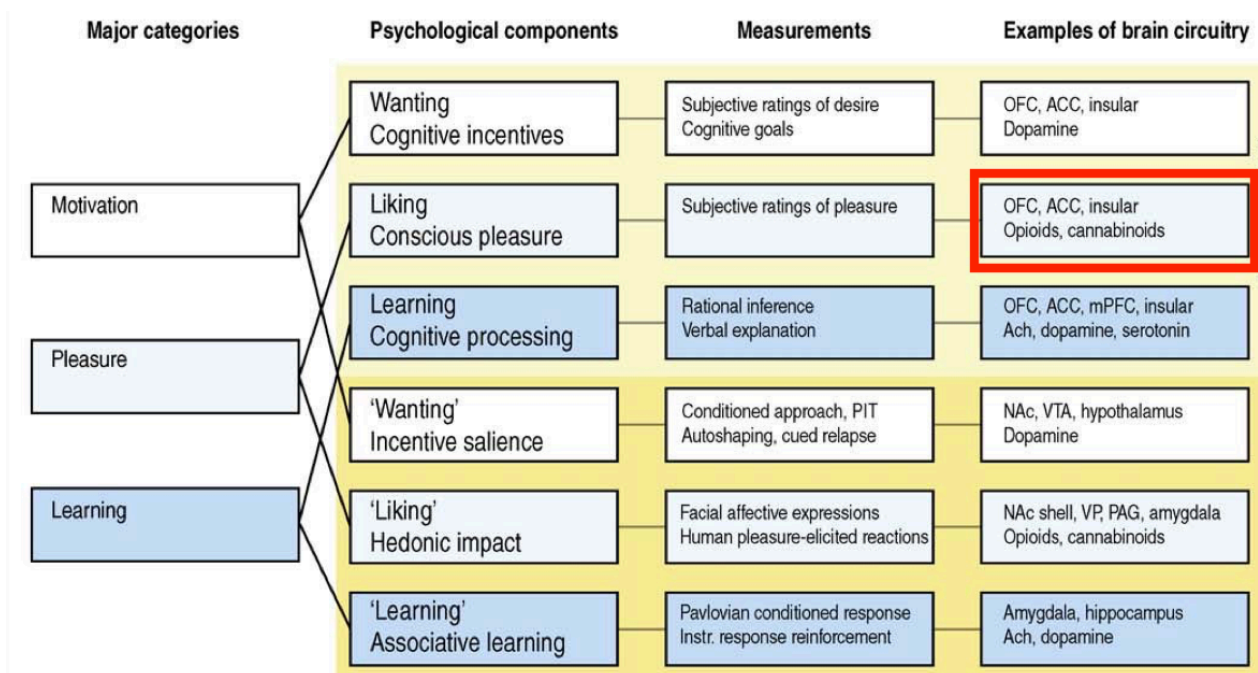


Abb. 1: Schema der Modellannahmen von Kringelbach und Berridge

Die drei oberen Zeilen (wanting, liking, learning – jeweils ohne Anführungszeichen) stehen für die expliziten, d.h. eher bewussten Anteile dieser psychologischen Komponenten, während sie mit Anführungszeichen (‘wanting’, ‘liking’, ‘learning’) die impliziten und in erster Linie unbewussten Anteile darstellen. In der dritten Säule sind einige der beteiligten neuronalen Schaltkreise aufgeführt; im roten Kasten hervorgehoben die Hirnregionen, die mit Endorphinen als wichtigster Neurotransmitter an der Vermittlung bewusster „Wohlgefühle“ (liking) eine entscheidende Rolle spielen. Näheres siehe Text. OFC = orbitofrontaler Cortex, ACC = anteriores Cingulum. (Abb. aus (Kringelbach und Berridge, 2009).

1.3 Das opioiderge System

1.3.1 Morphin, Opiate und Opiode

Die Wirkung des aus den Kapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) gewonnenen Saftes ist seit der Antike bekannt. Sumerische Ideogramme aus der Zeit um 4000 v. Chr. betiteln den Schlafmohn als die „Pflanze der Freude“, in vielen alt-ägyptischen medizinischen Schriften wird er als Bestandteil von Arzneien erwähnt. Homer erwähnt ihn sowohl in seiner „Odyssee“, als auch in der „Ilias“, Vergil in seiner „Aeneis“. Er enthält verschiedene Alkaloide, von denen das Morphin mit 10% den größten Anteil darstellt

(Lüllman, Mohr, 2003). Weitere der etwa 40 Alkaloide sind Narcotin, Papaverin, Codein, Narcein und Thebain in jeweils abfallenden Konzentrationen.

Der deutsche Apotheker F. W. A. Sertürner konnte 1805 das Hauptalkaloid des Schlafmohns isolieren. Er benannte es nach Morpheus, dem griechischen Gott des Schlafes und der Träume „Morphium“ (Norn et al., 2005). Später setzte sich die bis heute gebräuchliche Abwandlung „Morphin“ durch.

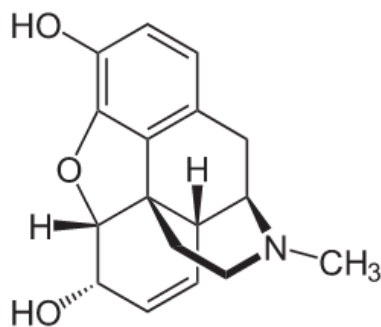


Abb. 2: Strukturformel des Morphins

(aus <https://de.wikipedia.org/wiki/Morphin>)

Das erste synthetische Opiat konnte 1952 hergestellt werden (Kanjhan, 1995) und bis heute gibt es eine Vielzahl von Opiaten, die in der modernen Medizin nicht nur in der Anästhesie und Schmerztherapie eine zentrale Rolle spielen (zum Beispiel Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Piritramid und viele andere mehr).

Als eine anerkannte pharmakologische Übereinkunft wurde Morphin als Referenzsubstanz aller Opioide/Opiate (siehe unten) definiert und deren „morphinähnliche“ Wirkungen, die durch den Opiatrezeptor-Antagonisten Naloxon reversibel sind, als „opioiderg“ bezeichnet (Lord et al., 1977). Der Begriff „Opiat“ wird in erster Linie für Substanzen verwendet, die natürliche oder semisynthetische Derivate des Alkaloids Morphin sind. Für die endogenen Peptide, welche an die gleichen Rezeptoren binden, hat sich die Bezeichnung „Opioid“ durchgesetzt. Es wird also – wie auch in den Empfehlungen des IUPHAR-Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification (NC-IUPHAR, (<http://www.iuphar-db.org>) – unterschieden zwischen endogenen opioidergen Peptiden, den „Opioiden“ und exogenen opioidergen Substanzen, den „Opiaten“. Entsprechend erscheint für die Rezeptoren die Bezeichnung

„Opioidrezeptor“ sinnvoll, da diese Peptide die primären biologischen Liganden darstellen (wie auch empfohlen von NC-IUPHAR). Allerdings wird in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur das Begriffspaar „Opioid-/Opiat-“ häufig synonym gebraucht, gelegentlich wird der Begriff „Opioid“ auch als Überbegriff für sowohl natürliche, als auch synthetische „opioiderge“ Substanzen genutzt.

1.3.2 Die Opioidrezeptoren (Opiatrezeptoren)

Opioidrezeptoren befinden sich im gesamten zentralen und peripheren Nervensystem. Sie sind an der Steuerung und Regulation einer immensen Bandbreite physiologischer Prozesse beteiligt, die noch bei weitem nicht vollkommen aufgeklärt sind. Neben Schmerzverarbeitung und Analgesie als „klassische“ und am besten erforschte Funktion wird die Teilhabe an komplexen (neuro-)physiologischen Vorgängen und Parametern diskutiert. So etwa Einflüsse auf das kardiovaskuläre und respiratorische System, Thermoregulation, Stimmung, Lernen und Gedächtnis, Nahrungsaufnahme, Toleranz und Abhängigkeit, Substanzmissbrauch, sexuelle Aktivität, sowie gastrointestinale, hepatische und renale Funktionen (für Details zu den einzelnen Forschungsbereichen siehe Bodnar und Klein, 2006).

Alle Opioidrezeptoren gehören zur großen Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (G-protein-coupled receptors, GPCR) mit sieben Transmembrandomänen. Als solche befinden sie sich an der Zelloberfläche und – mit ihren Transmembrandomänen – innerhalb der Plasmamembran. Das N-terminale Ende befindet sich extrazellulär, das C-terminale intrazellulär (Strader et al., 1994). Es sind mehr als 20 unterschiedliche G-Proteine bekannt, die alle aus drei Untereinheiten bestehen (G_α , G_β , G_γ) (Neves et al., 2002).

Bei Bindung eines Agonisten zerfällt das G-Protein in zwei Teile - G_α und $G_{\beta\gamma}$. Die $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit aktiviert einen K^+ -Einstrom in die Zelle und inhibiert spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle, was zu einer herabgesetzten Erregbarkeit und einer verminderten Neurotransmitter-Ausschüttung führt (Clapham und Neer, 1997). Die G_α -Untereinheit verringert über eine Hemmung der intrazellulären Adenylatcyclase die Menge des second messengers zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) und damit die Aktivität

intrazellulärer Proteinkinasen, was ebenfalls eine verminderte Erregbarkeit der Zelle zur Folge hat. Zusätzlich werden die Gen-Expression und die Aktivität zellulärer Signalwege reguliert. Die Agonisten der Opioidrezeptoren können auf diese Weise die Ausschüttung von Neurotransmittern wie Glutamat und Substanz P im ZNS hemmen (Henriksen und Willoch, 2008).

1.3.2.1 Geschichte und Nomenklatur

Die Existenz von Opioidrezeptoren im Zentralnervensystem wurde bereits propagiert, bevor endogene Liganden für diese Rezeptoren bekannt waren. Im Jahr 1954 schlugen Beckett und Casy in ihren Arbeiten zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von synthetischen Opiaten spezielle Rezeptoren für diese Substanzen vor (Beckett und Casy, 1954). Portoghese et al. vermuteten 1965, dass für die Erklärung der Opiatwirkung mehrere Rezeptoren, Rezeptorsubtypen oder unterschiedliche Wechselwirkungen der Opiate mit Opiatrezeptoren notwendig sind (Portoghese, 1965). 1973 wurden dann stereospezifische Bindungsstellen mit hoher Affinität für synthetische Opiate im Gehirn gefunden (Pert und Snyder, 1973; Simon et al., 1973; Terenius, 1973).

Zwei Jahre später machten Hughes et al. eine vieldiskutierte Entdeckung: sie konnten aus Gehirnen von Schweinen zwei Pentapeptide isolieren, die als potente Agonisten der Opiatrezeptoren wirkten, die Enkephaline (von griech. enkephalos – „innerhalb des Kopfes“) (Hughes et al., 1975). Der erste Beweis dafür, dass Opioidrezeptoren in Subtypen unterschieden werden müssen, deren Aktivierung teilweise unterschiedliche Effekte nach sich zieht (z.B. Miosis, Bradykardie, Sedierung und Antinozizeption u.a. für den μ -Rezeptor; Miosis, abgeschwächte Reflexe, Sedierung, aber keine Bradykardie für den κ -Rezeptor) wurde 1976 von Martin et al. in Studien an Hunden erbracht (Martin et al., 1976). Sie schlugen die Bezeichnungen μ , δ und κ vor. Die Namen erhielten die Rezeptoren zum einen nach den prototypischen Agonisten, die in den Experimenten der Pionierstudien verwendet worden waren. So kam es zu den bis heute üblichen Benennungen mit griechischen Symbolen: μ (mu) für Morphin und κ (kappa) für Ketocyclazocin. Der δ -Rezeptor verdankt seinen Namen dagegen seiner Entdeckung im Vas deferens der Maus (delta – für vas deferens) (Lord et al., 1977).

Dies sind die heute bekannten, in ihrer Molekülstruktur aufgeklärten und geklonten Opioidrezeptoren (OR) (Chen et al., 1993; Evans et al., 1992; Kieffer et al., 1992; Yasuda et al., 1993), also μ -OR, κ -OR, δ -OR.

Ein weiterer G-Protein-gekoppelter Rezeptor ist bei der Suche nach zusätzlichen Opioidrezeptoren gefunden worden (Bunzow et al., 1994; Mollereau et al., 1994), der aber in pharmakologischer Sicht nicht als reiner Opioidrezeptor klassifiziert werden kann: der NOP-Rezeptor (NOP – non-opioid peptide) nimmt eine Sonderstellung ein und hat die Nomenklatur der Opioidrezeptoren weiter verkompliziert. Diese ist bis heute Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Eine aktuelle Übersicht über die Opioid-Rezeptor-Familie findet sich unter:

<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50>
(Lawrence Toll, 2015).

1.3.2.2 Der μ -Opioidrezeptor (μ , MOR)

Mögliche natürliche Liganden des μ -Opioidrezeptors sind die Enkephaline ([Met⁵]-Enkephalin und [Leu⁵]-Enkephalin, siehe unten), erweiterte Formen von [Met⁵]-Enkephalin einschließlich Metorphamid und BAM-18, β -Endorphin und verkürzte Formen des Dynorphin (z.B. Dynorphin-(1-9) und kürzere Dynorphin-Peptide). Diese Peptide zeigen eine hohe Affinität, ohne selektiv für μ -Opioidrezeptoren zu sein. Zwei endogene Opioide scheinen hingegen ausschließlich an μ -Opioidrezeptoren zu binden, das Endomorphin-1 und das Endomorphin-2 (Zadina et al., 1997).

Der μ -Opioidrezeptor ist im gesamten ZNS vorhanden, mit der höchsten Dichte im Thalamus, Nucleus Caudatus, Putamen, Neocortex, Nucleus accumbens, Amygdala, dem interpedunkularen Komplex, sowie den Colliculi inferiores und superiores (Mansour et al., 1987). Ebenso wie δ - und κ -Rezeptoren finden sich μ -Opioidrezeptoren auch im Hinterhorn des Rückenmarks (Besse et al., 1990). Im periäquadrakalen Grau und den Raphe-Kernen – Hirnregionen die eine wichtige Rolle bei der Schmerzverarbeitung und Analgesie spielen – sind ebenfalls μ -Opioidrezeptoren in geringerer Dichte vorhanden (Hawkins et al., 1988).

Es wurden Vorschläge gemacht, die μ -OR weiter in Gruppen zu unterteilen (μ_1, μ_2, μ_3). Diese Untergruppen werden aber derzeit als splice-Varianten des μ -OR betrachtet (siehe unten).

Die Aktivierung von μ -Rezeptoren wird mit der Erzeugung von Euphorie in Verbindung gebracht (Bodnar und Klein, 2006), sowie den klassischen opioidergen Wirkungen supraspinale Analgesie, Atemdepression, Miosis, Toleranz und Abhängigkeit (Dhawan et al., 1996).

1.3.2.3 Der κ -Opioidrezeptor (kappa, KOR)

Der κ -Opioidrezeptor ist zuerst in Arbeiten an Hunden mit dem Agonisten Ketocyclazocine untersucht worden. Weitere Studien konnten die Existenz dieses Opioidrezeptors auch in anderen Spezies nachweisen (Chavkin et al., 1982).

Endogene Liganden scheinen die Dynorphine A und B, sowie α -Neoendorphin zu sein (Goldstein et al., 1979), außerdem existieren einige synthetische Substanzen mit sowohl agonistischer als auch antagonistischer Aktivität für diesen Rezeptor (Sato und Minami, 1995), der vornehmlich im Nucleus accumbens, dem Claustrum und dem Hypothalamus exprimiert ist (Kitchen et al., 1997; Mansour et al., 1987). Ihm wird eine regulatorische Rolle von Nozizeption, Diurese, Nahrungsaufnahme, sowie des Neuroendokriniums und des Immunsystems zugeschrieben (Dhawan et al., 1996), außerdem resultiert aus einer κ -Aktivierung eher eine dysphorische Stimmungslage (Bodnar, 2007).

1.3.2.4 Der δ -Opioidrezeptor (delta, DOR)

Die namensgebende Arbeit isolierte den δ -Opioidrezeptor am Vas deferens der Maus (Lord et al., 1977). Er ist darüber hinaus vor allem in Bereichen des Vorderhirns vertreten, mit der höchsten Dichte im Bulbus olfactorius, dem Neocortex, Striatum, Nucleus accumbens und Amygdala (Mansour et al., 1987). Eine nur geringe δ -Opioidrezeptor-Dichte scheint im Thalamus und Hypothalamus zu bestehen. Im Rückenmark ist er im Hinterhorn wahrscheinlich an den analgetischen Effekten von δ -Agonisten beteiligt.

Insgesamt sind die Funktionen des δ -Opioidrezeptors weniger gut erforscht. Neben Analgesie werden ein Einfluss in der Regulation der gastrointestinalen Motilität, von Stimmung und Verhalten sowie des kardiovaskulären Systems (Hypotension) vermutet (Reinscheid et al., 1995).

1.3.2.5 Der NOP-Opioidrezeptor

Dieser Rezeptor wurde ursprünglich von den erstbeschreibenden Arbeitsgruppen als ORL 1 (Mollereau et al., 1994) bzw. LY132 (Bunzow et al., 1994) benannt und findet sich in der Literatur auch als N/OFQ-Rezeptor bezeichnet, nach dem bisher einzig bekannten Liganden für diesen Rezeptor, welcher wiederum zwei Namen hat: Nociceptin oder Orphanin FQ. Zwei Forschergruppen hatten unabhängig voneinander ein Peptid entdeckt, das an diesen Rezeptor bindet (Meunier et al., 1995; Reinscheid et al., 1995).

Die Molekülstruktur dieses NOP-Rezeptors weist überraschende Ähnlichkeit mit den übrigen drei Opioidrezeptoren auf und legt eine gemeinsame evolutionäre Entwicklung nahe. So ist er, wie Sequenzvergleiche zeigten, weitaus näher mit den Opioidrezeptoren verwandt, als mit anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Birgul et al., 1999). Darüber hinaus setzt der Ligand N/OFQ die gleichen Transduktionsvorgänge in Gang wie bei der Aktivierung von μ -, δ - und κ -Rezeptoren. Der endogene Ligand N/OFQ zeigt außerdem große Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz mit Dynorphin A und in geringerem Maße auch mit den Enkephalinen (Meunier et al., 1995). Alle anderen bisher bekannten endogenen Opioide zeigen keinerlei Affinität zu diesem Rezeptor und auch natürliche oder synthetische Opiate, die Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon, Naltrexon, Naltrindol und Nor-Binaltorphimin binden an diesen Rezeptor. Die Nicht-Peptide Etorphin und Diprenorphin weisen eine minimale Bindungsfähigkeit für NOP-Rezeptoren auf.

Trotz dieser Übereinstimmungen ist der N/OFQ-Rezeptor aus pharmakologischer Sicht kein Opioidrezeptor, da die ausgelösten Wirkungen nicht „opiat-ähnlich“ sind (v.a. keine Analgesie hervorrufen) und dieser Rezeptor eine nur minimale Affinität für den Opioidrezeptorantagonisten Naloxon aufweist.

In der Zusammenschau dieser Befunde wird der N/OFQ-Rezeptor derzeit als ein „Nicht-Opioid-Rezeptor“ der Opioidrezeptorfamilie aufgefasst und als NOP-Rezeptor bezeichnet. Er wurde bisher in Tierversuchen in einigen Gehirnregionen der Ratte

nachgewiesen, wie dem anterioren Nucleus olfactorius, dem lateralen Septum, dem ventralen Vorderhirn, Hypothalamus, Amygdala, Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und dem Locus coeruleus, sowie in Hirnstammkernen und dem Hinterhorn des Rückenmarks (Neal et al., 1999). Ebenso wurde er in Zellen des Immunsystems gefunden (Williams et al., 2007). Es wird eine Beteiligung an Motorik und Aggression, Belohnung, Nozizeption, Stressantwort und eine immunomodulatorische Rolle diskutiert.

1.3.2.6 Andere Rezeptoren

Als Martin et al. 1976 erstmals Hinweise auf mehrere unterschiedliche Opioidrezeptoren vorlegten, schlugen sie auch einen σ -Rezeptor vor (sigma für den Liganden SKF10047). Später zeigte sich, dass Naloxon nicht als Antagonist an diesem Rezeptor fungiert und damit eine definitionsgemäße Voraussetzung nicht erfüllt ist (Manallack, 1986). Der von Martin et al. entdeckte Rezeptor ist bereits geklont worden und verfügt nicht über den typischen Aufbau von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen (Hanner et al., 1996). Er ist, eventuell in Unterformen, im ZNS vertreten (Seth et al., 1998) und wird heute nicht zu den Opioidrezeptoren gezählt.

Aufgrund pharmakologischer in vitro-, sowie in vivo-Studien sind an verschiedenen Stellen Vorschläge für Untergruppierungen der drei anerkannten Opioidrezeptoren gemacht worden (Connor und Christie, 1999; Knapp et al., 1994). Allerdings wurde bisher von den μ -, δ - und κ -Rezeptoren jeweils nur eine einzige Molekülvariante geklont, sowie funktionelle Splice-Varianten des μ -Rezeptors (Abbadie et al., 2004; Pan, 2005; Pasternak et al., 2004). Eine mögliche Erklärung für variierende Charakteristika von Opioidrezeptoren könnte die Existenz von Hetero-Dimeren oder Hetero-Oligomeren sein, die andere Eigenschaften als die monomere Variante haben (Jordan und Devi, 1999; Rios et al., 2001).

1.3.3 Endogene Opiode (Endorphine)

1.3.3.1 Geschichte und Nomenklatur

Bemerkenswert an der Erforschung der endogenen Opiode ist, dass bereits vor ihrer Entdeckung spezifische Rezeptoren gefunden worden waren, für die zwar exogene Liganden wie Morphin, Heroin und deren Derivate bekannt waren, aber keine körpereigene Substanz, die daran binden konnte. Bei der folgenden intensiven Suche waren Hughes und Kosterlitz in Aberdeen als erste erfolgreich, indem sie in ihrer schon erwähnten Arbeit gleich zwei verwandte Pentapeptide fanden, für die sie die Bezeichnung „Enkephaline“ prägten. Diese Peptide hatten die Aminosäuresequenz Tyr-Gly-Gly-Phe-Met bzw. -Leu und wurden als Methionin-Enkephalin (Met-Enk) und Leucin-Enkephalin (Leu-Enk) bezeichnet. In der darauffolgenden Zeit intensiver Forschung wurden eine Vielzahl weiterer Peptide gefunden, die zur wachsenden Gruppe der „Endorphine“ hinzugezählt wurden und denen gemeinsam eben jene Sequenz Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met/Leu) am N-terminalen Ende war, die als „Opioid-Motiv“ bekannt wurde (Akil, 1997). Es gibt drei Hauptgruppen von endogenen opioidergen Peptiden: Endorphine, Enkephaline und Dynorphin, die sich hauptsächlich in Vorkommen, Verteilung und Rezeptoraffinität unterscheiden.

Die endogenen Opiode entstehen durch Abspaltung aus größeren Präkursor-Molekülen: Methionin-([Met⁵])-Enkephalin und Leucin-([Leu⁵])-Enkephalin aus Pro-Enkephalin, Dynorphin A, Dynorphin B und Neo-Endorphin aus Pro-Dynorphin und das β -Endorphin aus Pro-Opiomelanocortin, der gemeinsamen Vorstufe des ACTH (Adrenocorticotropes Hormon).

Zwei weitere kürzlich entdeckte Substanzen, Endomorphin-1 und -2 haben eine andere Struktur und stammen nicht von den obengenannten Präkursoren ab (ihre Herkunft ist noch nicht abschließend geklärt), sie weisen allerdings eine größere Affinität zu μ -Opioidrezeptoren auf als β -Endorphin ($K_{i\mu}$ = 0,34 – 0,69 nM, (Hackler et al., 1997; Zadina et al., 1997), sowie eine ausgeprägte Spezifität für diesen Rezeptor. Ihre Wirkungen sind in weiten Teilen den bekannten endogenen Opioiden sehr ähnlich (Fichna et al., 2007). [Met⁵]-Enkephalin und [Leu⁵]-Enkephalin zeigen insbesondere Affinität zu δ - und μ -OR, mit Inhibitionskonstanten K_i zwischen 0,6 - 4 nM (Raynor et al., 1994), bei einer vernachlässigbaren Affinität für κ -OR (K_i < 1 μ M). Sie werden auch im Nebennierenmark

gespeichert, von wo aus sie gemeinsam mit Katecholaminen bei Stress ausgeschüttet werden und die Schmerzverarbeitung über die Amygdala, das PAG und das Rückenmark-Hinterhorn beeinflussen (Akil, 1997). Ihnen wird eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung eines normalen affektiven Tonus durch ihre Wechselwirkung mit δ -OR zugeschrieben. So hat die systemische Gabe von δ -OR-Agonisten in Ratten ähnliche Effekte, wie klinisch üblicherweise verwendete Antidepressiva (Torregrossa et al., 2006). Die Dynorphine binden bevorzugt an κ -OR. So zeigt zum Beispiel das Dynorphin A eine Inhibitionskonstante am κ -Rezeptor $K_{i,\kappa} = 0,5 \text{ nM}$, am μ -OR jedoch $K_{i,\mu} = 32 \text{ nM}$, und am δ -OR $K_{i,\delta} > 1000 \text{ nM}$.

β -Endorphine findet man vor allem in der Hypophyse und im peripheren Blut. Es wird allerdings angenommen, dass die Endorphin-Spiegel im Plasma nur sehr unscharf mit zentralnervösen Effekten korrelieren, da sie nicht oder in nur sehr geringem Maße über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangen können (Dearman und Francis, 1983).

Um eine belastungsinduzierte endogene opioiderge Aktivierung quantifizieren und klären zu können, ob diese Aktivierung mit Stimmungsveränderungen einhergeht, wurden zwei Positronen-Emissions-Tomographie-Scans mit dem unselektiven Opioidrezeptorliganden [^{18}F]FDPN durchgeführt. Das Prinzip dieses Verfahrens soll im Folgenden kurz erläutert werden.

1.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren mit dem es möglich ist, Vorgänge im menschlichen Organismus, wie zum Beispiel Stoffwechselprozesse, Rezeptorverteilungen oder den regionalen Blutfluss in vivo zu untersuchen. Es entstehen funktionelle Schnittbilder bestimmter Organe, etwa des Gehirns oder des Herzens, die auch zu 3-D-Bildern rekonstruiert werden können. Im Rahmen der PET wird eine von außen zugeführte, radioaktiv-markierte Substanz am Ort ihrer Anreicherung im Organismus nachgewiesen. Zur Markierung werden Positronen-emittierende Radioisotope verwendet. Am häufigsten verwendet werden Radioisotope der Elemente Kohlenstoff (^{11}C) oder Fluor (^{18}F). Diese

werden in ein Trägermolekül eingebaut, das an dem zu untersuchenden physiologischen oder auch pathophysiologischen Prozess teilnimmt. Je nach Auswahl des Trägermoleküls können verschiedene biologische Vorgänge untersucht werden (Ostertag, 1992). So können beispielsweise mit markiertem Wasser (H_2^{15}O) als einem physiologischen Bestandteil des Blutes regionale Blutflussänderungen in Organen oder mit Glukose (^{18}F -Fluordesoxyglucose) Stoffwechseländerungen in glukoseutilisierenden Geweben betrachtet werden. In der Onkologie wird der erhöhte Glukoseumsatz von Tumoren genutzt, um diese bereits in einem frühen Stadium sichtbar zu machen. In dieser Studie wurde ein unspezifischer Ligand des Opiatsystems verwendet, um die Rezeptorverteilung und vor allem Änderungen der endogenen Opiatrezeptorbindung im Gehirn nach Ausdauerlauf aufzuzeigen.

1.4.1 Prinzip der PET: Positronenzerfall und Vernichtungsstrahlung

Die physikalische Grundlage der PET ist der Positronenzerfall der zur Markierung verwendeten Strahler (in dieser Studie [^{18}F]FDPN, siehe unten).

Bei den Positronen-Strahlern handelt es sich um relativ instabile Isotope, die durch die Emission eines Positrons und eines Neutrinos einen energetisch günstigeren und damit stabileren Zustand erreichen. Durch den Verlust von Positron und Neutrino wandelt sich ein Proton des Kerns in ein Neutron um. Das so entstandene Nuklid besitzt eine geringere Massenzahl (da es ein Proton weniger hat), jedoch die gleiche Ordnungszahl, da die Anzahl der Nukleonen unverändert bleibt.

Das Neutrino besitzt weder Ladung noch Masse und ist daher nicht in der Lage, mit der Umgebung in Wechselwirkungen zu treten. Das Schicksal des Positrons ist ein anderes und für die PET von elementarer Bedeutung: es ist positiv geladen und damit fähig, mit den negativ geladenen Elektronenhüllen der umgebenden Materie zu reagieren. Dies geschieht allerdings nicht sofort, sondern erst nachdem das Positron eine geringe Wegstrecke in der Größenordnung von 0,5 – 1,5 mm zurückgelegt hat (Sanchez-Crespo et al., 2004). Diese sogenannte mittlere freie Weglänge ist abhängig von der Dichte der umgebenden Materie und dem verwendeten Nuklid. Im wasserähnlichen Weichteilgewebe beträgt sie für aktiviertes Wasser (H_2^{15}O) im Durchschnitt 1,5 mm (Ruhlmann J, 1998). Dieser Sachverhalt wirkt sich insgesamt nachteilig auf die räumliche Auflösung von PET-Aufnahmen aus und stellt eine prinzipielle Limitierung dar.

Die beiden kollidierenden Teilchen (Positron und Elektron) wandeln dann ihre Masse gemäß der Einstein'schen Relation von Masse und Energie ($E = mc^2$) in elektromagnetische Energie um (Annihilation). Es entstehen zwei γ -Quanten, die sich in diametral entgegengesetzter Richtung und mit einer Energie von 511 keV auseinander bewegen. Dies wird als Vernichtungsstrahlung bezeichnet.

Durch die ringförmig um eine Patientenliege angeordneten Detektoren einer PET-Kamera können nun diese beiden an genau gegenüberliegenden Stellen auftreffenden γ -Quanten registriert werden. Geschieht dies innerhalb eines definierten Zeitintervalls, des sogenannten Koinzidenzintervalls von maximal 12 ns, so wird dieses Ereignis als Koinzidenzereignis gewertet und geht in die Messung ein, indem der Ort des Zerfalls auf der Verbindungslinie zwischen den beiden „getroffenen“ sich gegenüberliegenden Detektoren (Line of response, LOR) errechnet werden. Die Koinzidenzauflösungszeit beträgt für herkömmliche BGO-Szintillatoren etwa 12 ns, modernere PET-Kameras mit LSO- oder GSO-Kristallen (siehe unten) erreichen Koinzidenzfenster von 4 - 6 ns und sind somit „schneller“ (Kuwert, 2008).

Hierbei kann es allerdings aus verschiedenen Gründen zu Fehlmessungen kommen:

- Streukoinzidenzen (Scatter): im Falle der Streuung von Photonen auf dem Weg zur Registrierung im Scanner wird eine falsche LOR angenommen.
- Zufällige Ereignisse: zwei Photonen von verschiedenen Ausgangspunkten treffen zufällig innerhalb des Koinzidenzintervalls auf zwei gegenüberliegenden Detektoren auf, wodurch eine falsche LOR registriert wird.
- Falsch negative Koinzidenzen: diese entstehen, wenn zum Beispiel nur eines der beiden Photonen nachgewiesen werden kann (single), weil etwa das andere das Untersuchungsfeld verlassen hat, gestreut oder absorbiert wurde oder weil eines der beiden Photonen während der Totzeit des Szintillationskristalls auf dem Detektor auftritt und dadurch nicht registriert werden kann.

Es existieren einige mögliche Verfahren, diese unerwünschten Ereignisse zu minimieren: die Registrierung gestreuter Photonen kann erstens durch die Festlegung eines unteren Energieniveaus für „echte“ Ereignisse unterdrückt werden, da Photonen durch die Streuung Energie verlieren. Zweitens verringert der Einsatz von Trennwänden (wie das in dieser Studie verwendete „neck-shield“, siehe Abschnitt PET-Prozedur), die Anzahl gestreuter Photonen, indem sie das zu untersuchende Gebiet abschirmen. Drittens

besteht die Möglichkeit, Streukoinzidenzen durch Rechenverfahren zu korrigieren. Auch für den Ausgleich der Totzeit des Detektors existieren Korrekturformeln (Kuwert, 2008).

1.4.2 PET-Tracer

Um also eine PET-Untersuchung durchzuführen, benötigt man eine Substanz, die Positronen emittiert und somit Vernichtungsstrahlung entstehen lässt, die dann mit der PET-Kamera aufgezeichnet werden kann. Diese Substanz hinterlässt also eine „Spur“ und wird daher als Tracer (engl. trace – Spur) bezeichnet. Der Tracer wird für eine PET-Untersuchung in der Regel intravenös in den Körper eingebracht und verteilt sich mit dem Blutstrom. Um eine Substanz zur Verwendung als Tracer geeignet erscheinen zu lassen, muss sie einige grundlegende Voraussetzungen erfüllen:

Es ist in erster Linie wichtig, dass die biologischen Eigenschaften des markierten Moleküls durch die Markierung nicht verändert werden: es muss sich weitgehend identisch mit den unmarkierten „natürlichen“ Molekülen im Organismus verhalten. Will man beispielsweise den Verbrauch von Glukose untersuchen, müssen die markierten Glukosemoleküle in gleichem Maße in die Zellen aufgenommen werden wie die unmarkierten. Wenn man die Verteilung eines Rezeptors mithilfe markierter Liganden untersuchen möchte, so muss der markierte Ligand eine vergleichbare Affinität zum betreffenden Rezeptor aufweisen (üblicherweise im nM-Bereich für die Dissoziationskonstante K_D) (Henriksen und Willoch, 2008), sowie eine größtmögliche Selektivität für den die Fragestellung betreffenden Rezeptor. Weiterhin ist sicherzustellen, dass der Tracer nach intravenöser Applikation auch tatsächlich in vivo das betreffende Zielgewebe erreicht (Pike, 2009). Für Fragestellungen, die das Zentralnervensystem betreffen, bedeutet dies, dass der Tracer die Blut-Hirn-Schranke (blood-brain barrier, BBB) überwinden können muss. Hierfür ist entweder ein aktiver Transportmechanismus für die betreffende Substanz nötig oder eine ausreichend hohe Fettlöslichkeit, um durch passive Diffusion in das ZNS zu gelangen. Für die Lipophilie wird ein Wert von $\log P_{\text{oct/PBS}}$ im Bereich von 1,5 – 4 als ideal angesehen (Waterhouse, 2003), wobei $\log P$ (oder der P-Wert) ein dimensionsloser Verteilungskoeffizient ist, der das Verhältnis der Konzentrationen einer Substanz in einem Zweiphasensystem aus Octanol und phosphat-gepufferter Salzlösung (phosphate-buffered saline, PBS) angibt.

Zu den Schutzmechanismen des ZNS vor fremdartigen Substanzen zählen auch eine

Vielzahl von aktiven Transportproteinen, die ihre Substrate aus dem Gehirn hinausbefördern (efflux transporters), wie beispielsweise das P-Glycoprotein (P-gp) (Waterhouse, 2003). Ein geeigneter Tracer sollte dementsprechend nicht Substrat eines solchen Transportsystems sein. Weitere Voraussetzungen sind ein geringes Molekulargewicht von unter 500 g/mol (Boecker et al., 2008a) sowie eine möglichst geringe, reversible und nachvollziehbare unspezifische Bindung (zum Beispiel mit Plasmaproteinen oder im Gewebe).

Darüber hinaus ergibt sich aus der Anwendung der PET in vivo die Notwendigkeit, die Strahlenbelastung möglichst gering zu halten. Gleichzeitig muss die Reichweite der Strahlung ausreichend groß sein, um die Markierung von außen messen zu können.

Diese Bedingungen sind für einige radioaktive Isotope erfüllt:

das am häufigsten verwendete Isotop ist derzeit Fluor (^{18}F ; Halbwertszeit 109,7 min.), gefolgt von Kohlenstoff (^{11}C 20 min.), Sauerstoff (^{15}O ; 2,05 min.) und Stickstoff (^{13}N 10 min.). Für die Herstellung dieser Radioisotope ist ein Zyklotron notwendig, das sich bei den kurzlebigen Isotopen in der Nähe des Einsatzortes befinden muss, was die PET aufwändig und teuer macht.

Markierungen mit ^{18}F ermöglichen aufgrund der vergleichsweise langen Halbwertszeit von 110 Minuten auch einen Transport zu entfernteren Anwendungsorten, sogenannten PET-Satelliten-Systemen (Wester et al., 2000).

Tab. 1: Verwendete PET-Isotope, deren physikalische Eigenschaften, sowie Beispiele für in der PET verwendete Tracer (nach (Kuwert, 2008)).

Isotop	maximale Reichweite (mm)	durchschnittliche Reichweite Wasser (mm)	in HWZ	durchschnittliche Zerfallsenergie (keV)	Beispiel
^{18}F	2,2	0,3	109,8 min.	242	^{18}F FDG
^{11}C	3,8	1	20,4 min.	385	^{11}C -Raclopride
^{13}N	5	1,5	10 min.	491	^{13}N NH_3
^{15}O	7,6	2,7	2 min.	735	H_2^{15}O
^{68}Ga	13,6	3,	1,13 h	740	^{68}Ga -DOTA
^{124}I	9,7	3	4,18 d	188	HWZ zu lang

1.4.3 Der PET-Scanner

Eine PET-Kamera besteht aus mehreren ringförmig um eine Patientenliege angeordneten Detektoren. Diese wiederum setzen sich aus einem Szintillationskristall und einem Photomultiplier zusammen, die zu einem Block zusammengefügt werden. Je mehr solcher Blockdetektoren verwendet werden und je kleiner ein einzelner Block ist, umso höher ist die Auflösung der PET-Kamera (Wienhard, 1989). Heute werden meist mehrere Blöcke zu sogenannten Buckets zusammengefügt. So bilden beispielsweise $8 \times 8 = 64$ Detektoren einen Block, 4 Blöcke ein Bucket (mit dann $4 \times 64 = 256$ Detektoren) und 16 Buckets formen dann einen vollständigen Ring mit 4.096 Detektoren. Meist verwendet man mehrere Detektorringe nebeneinander, um größere Volumina in einem einzigen Untersuchungsgang abbilden zu können (das Untersuchungsfeld (field-of-view, FOV) der hier verwendeten PET-Kamera betrug beispielsweise 15,5 cm, siehe oben). Diese Geräte verfügen dann über bis zu 18.500 Detektorkristalle. Bei noch größeren Volumina oder

Ganzkörperaufnahmen besteht die Möglichkeit, den Patienten auf der Untersuchungsfläche schrittweise durch die PET-Kamera zu bewegen.

Die Szintillationskristalle detektieren die auftreffende Vernichtungsstrahlung. Sie bestehen meist aus Bismutgermanat, einer Verbindung aus Bismut und Germanium (BGO, $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) die eine sehr hohe Dichte hat und dadurch in der Lage ist, viele auftreffende γ -Quanten abzubremesen. Der Bismutgermanat-Kristall nimmt die Energie der γ -Quanten zunächst auf, wodurch die Elektronen des Kristalls angeregt werden und gibt sie kurz darauf in Form von Lichtblitzen wieder ab, wenn die Elektronen in ihren energieärmeren Ausgangszustand zurückfallen. Der Photomultiplier fungiert dann als Verstärker dieser schwachen Lichtsignale. Er besteht aus einer Vakuumröhre, die eine Kathode und mehrere hintereinander angeordnete Dynoden enthält. Trifft ein Photoelektron des Lichtsignals auf die Kathode, löst es dort ein weiteres Photoelektron heraus, das an der dahintergeschalteten Dynode wiederum Photoelektronen herauslöst. Dies wiederholt sich an den folgenden Dynoden. Das so im Sinne einer Kettenreaktion um ein Vielfaches verstärkte Signal gelangt am Ende zur Anode, wo es dann registriert wird.

Die im PET erreichte räumliche Auflösung beträgt ca. 5 mm (Wienhard, 1989), variiert aber in Abhängigkeit des Scannertyps.

Eine entscheidende Rolle für die Auflösung eines PET-Systems spielt die Totzeit des Systems. Damit wird das Zeitintervall beschrieben, das zwischen zwei γ -Quanten vergehen muss, damit diese getrennt voneinander detektiert werden können. Diese wiederum ist abhängig von der Abklingzeit (decay time) des verwendeten Szintillationskristalls.

Tab. 2: Abklingzeit (decay time) von PET-Szintillationskristallen

Szintillationskristall	BGO	LSO	GSO	LYSO
Abklingzeit	300ns	40ns	60ns	53ns

Moderne PET-Scanner verwenden zunehmend auch Szintillatoren aus Lutetiumoxyorthosilikat (LSO, Lu_2SiO_5), Lutetiumyttriumoxyorthosilikat (LYSO, LuYSiO_5)

oder Gadoliniumoxyorthosilicat (GSO), die alle eine kürzere Totzeit aufweisen und damit eine höhere Auflösung von etwa 2,2 mm (Lüllmann, 2003) erreichen. Dass diese dennoch geringer ist als die theoretisch-physikalisch möglichen 2mm, ist auf mehrere Umstände zurückzuführen. Einmal sind Patientenbewegungen vor allem bei sehr lange andauernden PET-Untersuchungen (die PET-Prozedur dauerte in dieser Studie 120 min.) nicht zu vermeiden. Desweiteren kann der Winkel der γ -Quanten durch den Restimpuls beim Vernichtungsereignis um bis zu $0,5^\circ$ von den theoretischen 180° abweichen (Wienhard, 1989).

Nicht zuletzt spielt die Ablenkung durch das Gewebe, welches die γ -Quanten auf dem Weg zu den Detektoren zurücklegen müssen, eine Rolle. Da diese Ablenkung, die abhängig ist vom Schwächungskoeffizient und der Dicke des zu untersuchenden Körpers (Signale aus der Tiefe müssen einen längeren Weg durch das Gewebe zurücklegen und werden daher stärker geschwächt), bei jedem Untersuchungsobjekt verschieden ist, wird sie durch einen Transmissions-Scan vor der eigentlichen PET-Messung bestimmt.

Dieser 10-minütige Transmissions-Scan wird mit rotierenden $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Stabquellen durchgeführt, mit einer Leeraufnahme verglichen und so der Schwächungskoeffizient des zu untersuchenden Objektes bestimmt.

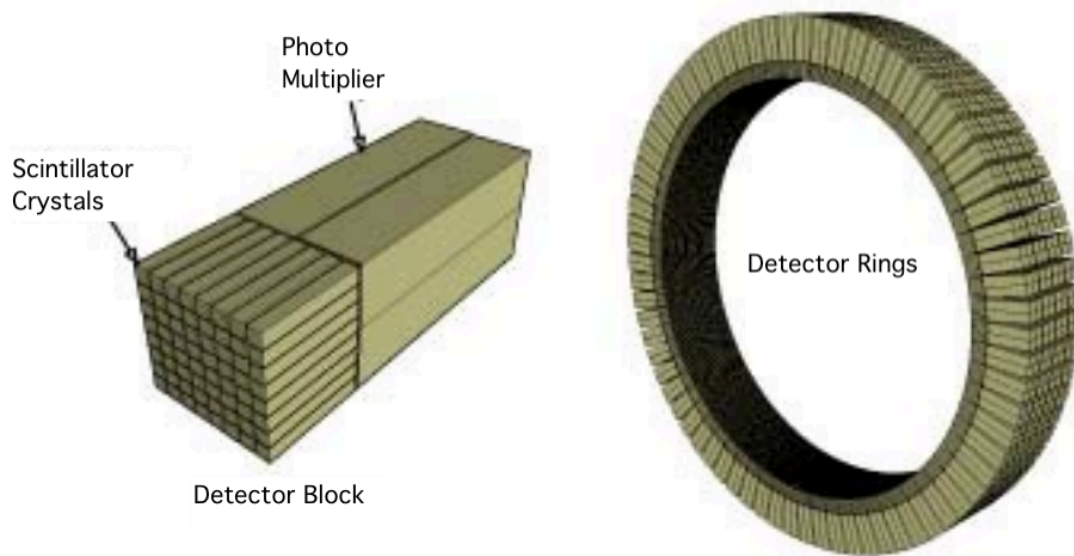


Abb. 3: Schema des Detektorsystems eines PET-Scanners (aus http://de.wikipedia.org/wiki/Technik_der_Positronen-Emissions-Tomographie)

1.5 Ligandenaktivierung

Bei Ligandenaktivierungsstudien (von lat. ligare – binden) möchte man in vivo mithilfe der PET oder der SPECT (single photon emission computed tomography) Erkenntnisse über die Dichte, die Verteilung und das spezifische Bindungsverhalten des untersuchten Rezeptorsystems im Rahmen einer experimentellen Intervention gewinnen. Das zugrundeliegende Prinzip ist das eines kompetitiven Antagonismus von endogenem und exogenem Rezeptorliganden. Auf diese Weise können durch die Verwendung geeigneter PET-Tracer Veränderungen des Rezeptorbesatzes (zum Beispiel im ZNS) durch verschiedene experimentelle Reize gemessen werden. Diese Reize können unter anderem pharmakologische Interventionen, kognitive oder sensomotorische Aufgaben, emotional behaftete Bilder, Musik oder – wie im Falle dieser Arbeit – ein Ausdauerlauf sein. Hierbei sind durch die experimentelle Intervention sowohl ein erhöhter, sowie ein erniedrigter Rezeptorbesatz denkbar und auch bereits experimentell nachgewiesen worden. Prinzipiell ist eine verstärkte Ausschüttung endogener Liganden (z.B. Neurotransmitter wie Opioide, Dopamin, Serotonin) durch einen experimentellen Stimulus mit einer verringerten Bindung des PET-Liganden verknüpft (da dieser durch den ausgeschütteten körpereigenen Liganden vom Rezeptor verdrängt wird). Entsprechend

wäre bei einer experimentell induzierten verminderten Ausschüttung natürlicher Liganden eine erhöhte Bindung des exogenen Liganden im Vergleich zu einer Kontrollbedingung zu erwarten (Laruelle, 2000).

Unter Anwendung der Ligandenaktivierungsmethode kann mit der PET die zentrale Opioidfreisetzung nichtinvasiv untersucht werden und – wie in dieser Arbeit – sogar die Freisetzung von körpereigenen Opioiden unter Ausdauerbelastung dargestellt werden. Im Gegensatz zu Tierversuchen können die gemessenen Bindungsänderungen bei menschlichen Probanden wesentlich differenzierter mit psychologischen Daten verglichen und korreliert werden, was diesen methodischen Ansatz sehr vielversprechend macht (Boecker et al., 2010).

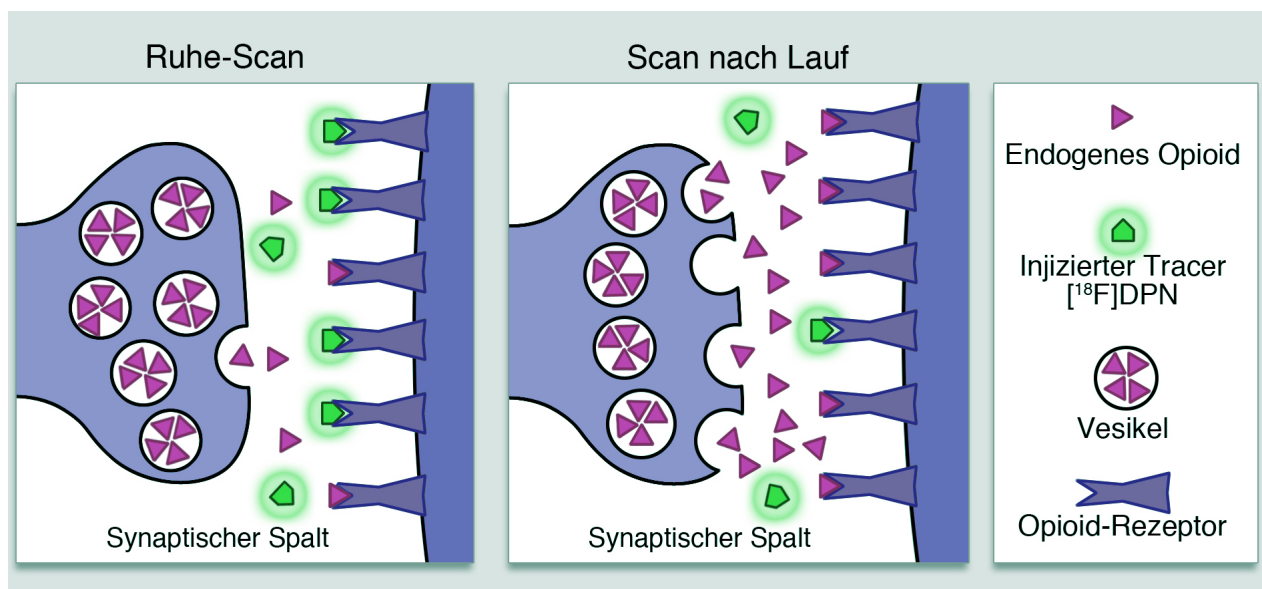


Abb. 4: Prinzip der Ligandenaktivierung. Durch den experimentellen Stimulus (in diesem Fall ein Ausdauerlauf) werden endogene Opioiden ausgeschüttet, die den radioaktiv markierten Tracer vom Rezeptor verdrängen (Abb. nach (Boecker et al., 2008a)).

Die folgenden Absätze 1.5.1 und 1.5.2 beschreiben grundlegende Aspekte der kinetischen Modellierung bei PET Ligandenstudien in Anlehnung an die Publikationen von Mintun et al. (Mintun et al., 1984), Meyer et al. (Meyer und Ichise, 2001), sowie das Konsensuspapier von Innis et al. (Innis et al., 2007).

1.5.1 Distributionsvolumen und Bindungspotential

Die PET-Kamera misst lediglich die Zählrate des Positronenzerfalls im untersuchten Organ. Mit diesen Daten der insgesamt auftretenden Radioaktivität alleine lassen sich noch keine Aussagen über Rezeptordichte und -verteilung oder das Bindungsverhalten des Liganden am Rezeptor machen. Um Aussagen über die Kinetik der Ligandenbindung treffen zu können, ist eine mathematische Modellierung der pharmakokinetischen Abläufe in vivo notwendig. Als praktikable Parameter für die Interpretation und Vergleichbarkeit von PET-Ligandenstudien haben sich das aus der Pharmakologie stammende Bindungspotential (BP) und das Distributionsvolumen (DV) etabliert.

Das Bindungspotential BP ist definiert als das Produkt der Rezeptordichte B_{\max} und der Affinität, welche wiederum dem Kehrwert der Dissoziationskonstante K_d des Radioliganden entspricht, also $1/K_d$ (Mintun et al., 1984), sodass folgende Beziehung besteht:

$$BP = B_{\max}/K_d = B_{\max} * 1/K_d = B_{\max} * \text{Affinität}$$

Das Bindungspotential ist in vielen Ligandenstudien als Hauptparameter für die gesamte Traceraufnahme in das untersuchte Organ verwendet worden.

Das Distributionsvolumen wird in der klinischen Pharmakologie als ein Parameter verwendet, der die Menge eines Medikaments im gesamten Körper wiedergibt, indem er das Volumen an Blutplasma angibt, in welchem diese gelöst ist. In Ligandenaktivierungsstudien wird das Distributionsvolumen davon abweichend nicht auf den ganzen Körper, sondern nur auf ein Organ (z.B. das Gehirn) bezogen und gibt dann nicht die Gesamtmenge des Radioliganden an, sondern dessen Konzentration im untersuchten Gewebe. Wird zum Beispiel im Striatum eine Radioaktivität von 100 kBq/cm^3 (C_T) gemessen und im Plasma 5 kBq/ml (C_P), ergibt sich daraus ein Distributionsvolumen von 20 ml/cm^3 , was bedeutet, dass 20 ml Plasma die gleiche Aktivität beinhalten, wie 1 cm^3 des untersuchten Hirngewebes (Innis et al., 2007).

$$DV = C_T/C_P$$

Das DV ist somit ein Verhältnis zweier Volumina und somit strenggenommen einheitslos (da definitionsgemäß $1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3$). Innis et al. weisen darauf hin, dass es aber wichtig ist, die Einheiten beizubehalten, um den Verhältnisscharakter (Referenzvolumen in ml zu Gewebevolumen in cm^3) deutlich zu machen.

1.5.2 Kompartimentmodelle

Um mithilfe der PET Aussagen über den Aktivitätszustand eines Rezeptorsystems und dessen Verteilung machen zu können, muss unterschieden werden zwischen den möglichen Bindungszuständen des Tracers. Ein grundlegender Ansatz hierfür ist ein Drei-Kompartimentmodell nach Mintun et al (1984), das unterscheidet zwischen freiem Liganden (F), nicht-spezifisch (NS) gebunden (z.B. an Plasmaproteine) und spezifisch (S) gebunden (an den entsprechenden Rezeptor). Die gemessene Radioaktivität im Gewebe C_T besteht also aus den Teilkomponenten $C_S + C_{NS} + C_F$.

$$C_T = C_S + C_{NS} + C_F$$

Wenn man davon ausgeht, dass das freie und das nicht-spezifische Kompartiment sich schneller austauschen, als das freie und das spezifisch-gebundene, können erstere in einem zusammengefasst werden (C_{ND} – nondisplaceable), um dadurch ein vereinfachtes Zwei-Kompartiment-Modell (two-tissue compartmental model) zu erhalten. Dieses Kompartiment ist nicht durch die Ausschüttung endogener Rezeptorliganden zu beeinflussen und somit theoretisch unter Ruhe- und Stimulusbedingung gleich.

$$C_{ND} = C_F + C_{NS}$$

Wenn weiterhin, im Falle einer schnellen Lösung eines Liganden vom Rezeptor, das spezifische Kompartiment nicht von den übrigen losgelöst betrachtet werden kann, wird dies am besten durch ein Ein-Kompartiment-Modell dargestellt.

Für in-vitro-Radioligandenmessungen wird häufig die Michaelis-Menten-Gleichung verwendet, um die Konzentration des gebundenen Liganden (B) zu bestimmen:

$$B = (B_{\max} * F) / K_D + F$$

Wobei B_{\max} die Dichte des Rezeptors ist, F die Konzentration des freien Liganden und K_D die Dissoziationskonstante des Radioliganden.

Das Bindungspotential ist dann, gemäß Mintun et al. in Ableitung der Michaelis-Menten-Gleichung, gleich dem Verteilungsvolumen des spezifisch-gebundenen Radioliganden, da typischerweise bei Ligandenstudien die Konzentration F des freien Liganden sehr viel kleiner ist, als K_D und somit vernachlässigbar. Daraus ergibt sich

$$B/F = B_{\max}/K_D = BP$$

Das Bindungspotential entspricht also dem Verhältnis von gebundenem Liganden zu seinem freien Anteil (im Gleichgewichtszustand).

Mithilfe dieser Kompartimentmodelle, welche die Grundlage sehr vieler Ligandenaktivierungsstudien darstellen, erhält man die Zielparameter Verteilungsvolumen und Bindungspotential durch Lösen entsprechender Differentialgleichungen.

1.5.3 Parametrische Verfahren

Um die rechnerische Komplexität der Kompartimentmodelle zu reduzieren und eine präzise anatomische Auflösung der Ergebnisse durch voxel-weise Analysen des gesamten Gehirns zu erreichen, wurden zusätzliche Verfahren entwickelt (ein Voxel ist analog zum zweidimensionalen Pixel ein dreidimensionales Volumenelement, ein Kunstwort aus engl. volume und element).

Beispiele für solche parametrischen Verfahren sind die Linearisation nach Logan (Logan et al., 1990) oder die basis function-Methode nach Gunn et al. (Gunn et al., 2002), die eine Impuls-Antwort-Funktion aus einer Reihe von Exponentialgleichungen erstellt, welche die Input-Funktion darstellt und aus deren Integral dann das Distributionsvolumen bestimmt wird.

Die in dieser Arbeit verwendete basis function-Methode benutzt das „basis pursuit denoising“, wie es in der DEPICT-Software implementiert ist (Gunn et al., 2001; Gunn et al., 2002; Spilker et al., 2004).

1.6 Zielsetzung der Studie

Ziele dieser inzwischen publizierten Studie (Boecker et al., 2008b) waren der Nachweis einer Beteiligung des endogenen Opiatsystems an der Affektmodulation durch Ausdauerlauf und die Zuordnung der Effekte zu einzelnen spezifischen Regionen des menschlichen Gehirns. Die bisherigen Studien zu diesem Thema beruhten zum überwiegenden Teil auf Messungen von Endorphinderivaten im peripheren Blut, sowie auf Tierversuchen.

Da beim Menschen im Vergleich zum Tier Parameter wie Stimmungsveränderungen detaillierter erfasst werden können, sollte in dieser Arbeit erstmalig der Versuch unternommen werden, mit den neuen Möglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie die zentralen Vorgänge im Opiatsystem nach einem Ausdauerlauf in vivo zu untersuchen und diese mit den affektiven Veränderungen der Läufer zu korrelieren.

1.7 Hypothese

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei männlichen, gesunden, trainierten Ausdauerläufern nach einem zweistündigen Ausdauerlauf endogene Opioidfreisetzung mittels PET und dem unspezifischen Opioidrezeptorliganden Diprenorphin nachgewiesen werden können. Vorausgesetzt es kommt zu einer signifikanten Opioidfreisetzung durch Ausdauerlauf, wäre eine Reduktion der Opioidrezeptorliganden-Bindung im Gehirn zu erwarten, da der Tracer mit dem endogenen Liganden im Sinne eines kompetitiven Antagonismus in Konkurrenz tritt. Zielstrukturen für solche Ligandenverdrängungseffekte waren Regionen des Kortex (insbesondere orbitofrontal, präfrontal, Insula und Cingulum) und des limbischen Systems. Ihnen wird wie oben eingeführt bei der Generierung von Stimmungszuständen und der Affektmodulation eine entscheidende Rolle zugeschrieben (Kringelbach und Berridge, 2009). Die wichtigsten Neurotransmitter, die neben Dopamin

in diesen Regionen Affektmodulationen vermitteln, sind die endogenen Opiode. Daher wurde die a-priori-Hypothese formuliert, dass es insbesondere in diesen Regionen durch die Verdrängung des Tracers zu einer Abnahme der gemessenen Aktivität kommt.

β -Endorphine binden in vergleichbarem Grade an μ - und δ - Rezeptoren: $K_{i,\mu} = K_{i,\delta} = 1$ nM; $K_{i,\kappa} = 52$ nM (Raynor et al., 1994). Da derzeit noch Unklarheit darüber besteht, welcher Rezeptor-Subtyp eine bestimmende Rolle in der Affektmodulation durch Ausdauerlauf beim Menschen spielt, wurde in dieser Arbeit der Tracer 6-O-(2-[18 F]fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphin ([18 F]FDPN) verwendet, ein Diprenorphinderivat mit vergleichbarer Selektivität für μ -, δ -und κ -Rezeptoren (Wester et al., 2000). Unter Anwendung eines solchen Tracers sollte als Pilotstudie mit der PET der zentrale Opioidrezeptorbesatz im Gehirn nichtinvasiv untersucht werden und die Freisetzung von körpereigenen Opioiden unter Ausdauerbelastung quantifiziert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsteilnehmer

Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Pilotstudie wurden festgelegt:

- Männliche Ausdauersportler (Marathonläufer, Triathleten)
- Alter >30 Jahre <60
- regelmäßiges Lauftraining (Trainingsumfang 40 – 100 km/Woche)
- Fähigkeit zu einem 120minütigen, kontinuierlichen Dauerlauf in selbstgewähltem Tempo
- Teilnahme an mindestens einem Marathon- oder Halbmarathonwettkampf in der Vergangenheit
- Auftreten von positiven Stimmungsphänomenen durch Ausdauerlauf in der Vergangenheit

Als Ausschlusskriterien galten:

- Drogenabusus
- Bekannte Herz-Kreislaufkrankungen, schwerwiegende neurologische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen
- Alter <30 oder >60 Jahre
- Kontraindikationen gegen arterielle Kanülierung (z.B. Marcumarisierung, arterielle Verschlusskrankheit)

An der Untersuchung nahmen zehn männliche Ausdauerläufer im Alter von 33 bis 40 Jahren teil. Das Durchschnittsalter betrug $39,6 \pm 2,6$ Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) lag bei $23,1 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$, und erstreckte sich zwischen $19,9 - 27,7 \text{ kg/m}^2$. Der Ruhepuls der Teilnehmer, gemessen in Rückenlage vor dem morgendlichen Aufstehen, betrug im Durchschnitt $52 \pm 11 \text{ min}^{-1}$. Alle Versuchsteilnehmer verfügten über mehrere Jahre Trainings- und Wettkampferfahrung im Langstreckenlauf (durchschnittlich $17,1 \pm 6,9$ Jahre, Spanne 7 – 25 Jahre) und hatten in den Monaten vor Beginn der Studie ein regelmäßiges, ambitioniertes Lauftraining zur Wettkampfvorbereitung absolviert. Zum Zeitpunkt der Studie betrug die durchschnittliche wöchentliche Trainingsdauer der Teilnehmer $8,6 \pm 3,9$ Stunden, der Umfang der wöchentlichen Laufleistung lag bei $72,5 \pm 23,8 \text{ km}$ (Spanne 50 - 130 km). Acht der zehn Probanden hatten zuvor schon an

mindestens einem Marathonlauf teilgenommen, alle zehn an einem oder mehreren Halbmarathons.

Alle Probanden füllten vor Beginn der Studie ausführliche Fragebögen bezüglich ihrer Trainingsgewohnheiten und Wettkampferfahrungen aus, einschließlich der Vertrautheit mit dem Auftreten des „Runner's High“ während des Laufens oder im unmittelbaren Anschluss daran. Es wurden in dieser Pilotstudie wegen der notwendigen Limitierungen bei der Probandenrekrutierung entsprechend den Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz nur Athleten ausgewählt, die schon mehrmals affektive Modulationen erlebt hatten. Unsere Probanden rekrutierten wir zu einem Großteil aus Mitgliedern eines Münchner Laufsportvereins (MunichRoadRunnersClub), sowie ergänzend durch Aushang in Sporteinrichtungen.

Im Anschluss an ein ausführliches Vorgespräch einige Tage vor der Untersuchung, in dem die Versuchsteilnehmer über mögliche Risiken aufgeklärt und über den Untersuchungsablauf informiert wurden, gaben alle Probanden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, sowie dem Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt.

Aus rechtlichen sowie ethischen Gründen wurden die Probanden über die Verwendung eines radioaktiven Liganden des opioidergen Systems aufgeklärt, wurden aber über die genauen Ziele der Studie im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung im Sinne eines bias nicht im Einzelnen aufgeklärt.

Um Durchblutungsstörungen im Zuge der arteriellen Kanülierung, die für das Experiment notwendig war, auszuschließen, wurde bei allen Probanden durch einen Allen-Test, sowie durch Doppler-Sonographie der regelrechte Verlauf der Handarterien und eine ausreichende Kollateralversorgung der Hand gesichert (Dopplersonographie der A. radialis und A. ulnaris).

2.2 Studiendesign und Versuchsablauf

Jeder der zehn Probanden wurde an zwei verschiedenen Tagen jeweils einem [^{18}F]FDPN-PET-Scan unterzogen. Einer der Scans wurde nach einem etwa 120minütigen ($115 \pm 6,8$ Minuten) Dauerlauf durchgeführt (Untersuchungsbedingung RUN) und ein zweiter,

nachdem die Probanden sich 24 Stunden zuvor nicht sportlich betätigt hatten (Bedingung REST). Die Reihenfolge wurde randomisiert, sodass bei sechs Teilnehmern zuerst der REST-Scan und bei vier Teilnehmern zuerst der RUN-Scan durchgeführt wurde. Der durchschnittliche Abstand zwischen den beiden Untersuchungen betrug $4,0 \pm 1,9$ Wochen.

Die Scans wurden immer um die gleiche Tageszeit vorgenommen (zwischen 13.00 h und 15.30 h).

Während des Laufes wurde bei jedem Probanden die Herzfrequenz mit einem handelsüblichen Pulsmessgerät (Polar Electro Oy, Finnland) aufgezeichnet.

Vor Beginn jedes PET-Scans wurde eine Beeinflussung der Ergebnisse durch etwaigen Medikamenten- oder Drogenabusus mit Hilfe einer toxikologischen Urin- und Blutuntersuchung ausgeschlossen. Bei keinem der teilnehmenden Läufer fanden sich positive Ergebnisse für Cannabinoide oder Opiode.

Die momentane Stimmungslage der Probanden wurde mit Hilfe von visuellen Analogskalen (Visual Analog Mood Scales, VAMS) dargestellt (Ahearn, 1997).

Am Tage der REST-Bedingung wurden zwei VAMS-Bögen ausgefüllt, einer vor und einer nach dem PET-Scan. Am Tage der RUN-Untersuchung wurden zusätzlich vor Beginn des Laufes VAMS-Daten erhoben.

Jeder der Teilnehmer konnte den Lauf problemlos und ohne Unterbrechung durchführen. Es entstanden keine Verletzungen oder Schmerzen während des Laufens. Auch klagte keiner der Läufer über Schmerzen während des nachfolgenden PET-Scans.

Bezüglich des Streckenverlaufs wurde den Teilnehmern keine Vorgaben gemacht, außer Beginn und Ende am Klinikgelände. Nach Ende des Laufes bzw. am Tage der Ruheuntersuchung wurden die Probanden um eine Urinprobe gebeten und die Kanülierung der Arteria radialis gemäß dem etablierten klinischen Vorgehen (in sog. Seldingertechnik in Lokalanästhesie) von einem erfahrenen Anästhesisten vorgenommen. Hierbei traten bei keinem der Probanden Komplikationen auf.

Dann erfolgte die Positionierung in Rückenlage auf der PET-Untersuchungsliege. Die Probanden wurden angewiesen, möglichst entspannt zu liegen, sich nicht zu bewegen und die Augen geschlossen zu halten.

Ablauf des Experimentes

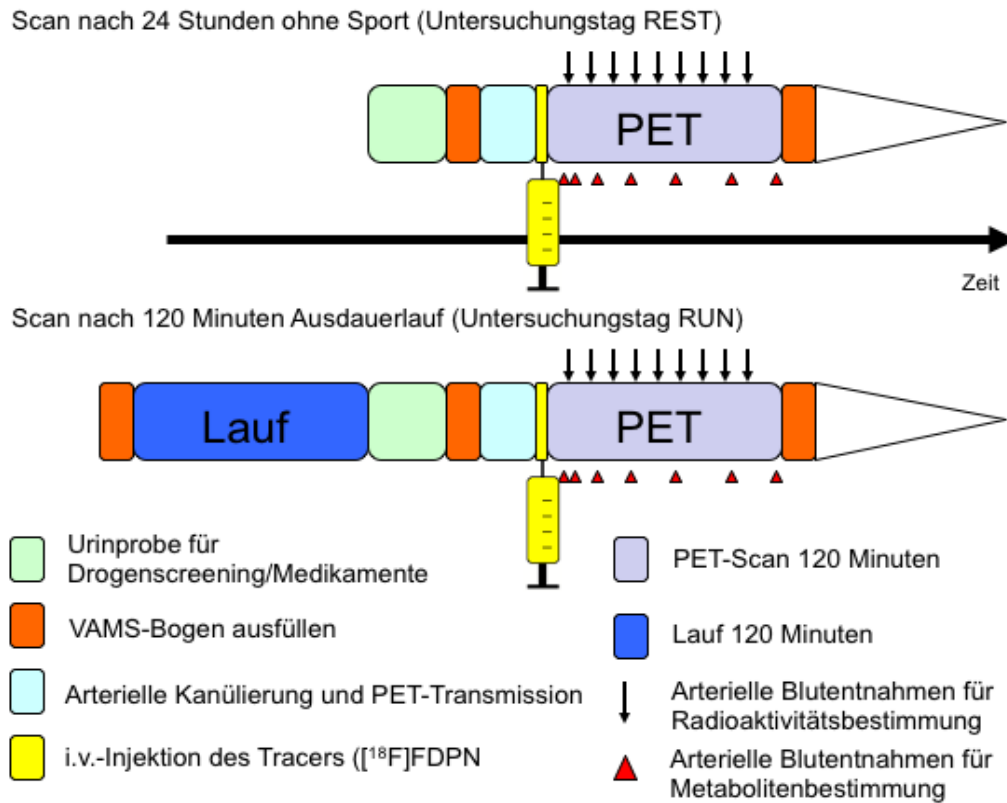


Abb. 5: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs zu den beiden experimentellen Bedingungen: REST oben, RUN unten.

2.3 Zusatzexperiment: normale Trainingsläufe

Nachdem die Probanden den PET-Teil der Studie beendet hatten, wurden sie gebeten, in den folgenden Wochen jeweils drei ebenfalls 2-stündige Trainingsläufe in vergleichbarer Intensität wie beim Lauf vor dem PET-Scan von zu Hause aus durchzuführen und im Anschluss daran weitere VAMS-Bögen auszufüllen.

2.4 [^{18}F]Diprenorphin ([^{18}F]FDPN)

In dieser Studie wurde zur Darstellung des endogenen Opiatsystems der Tracer 6-O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphine ([^{18}F]FDPN) verwendet, wie er von Wester et al. erstmals synthetisiert und evaluiert wurde (Wester et al., 2000). Es handelt sich um einen unspezifischen Liganden des Opiatsystems, das heißt, er weist eine gleiche oder sehr ähnliche Affinität zu allen drei bekannten Subtypen der Opiatrezeptoren (μ , κ und δ) auf. Dies wurde in Autoradiographiestudien mit Gehirnschnitten von Ratten nachgewiesen. Hinsichtlich der Aufnahmekinetik und der Metabolisierung ähnelt [^{18}F]FDPN sehr dem bereits seit längerem etablierten PET-Tracer [^{11}C]DPN, seine Proteinbindung im Blutplasma ist jedoch geringfügig höher, was zu einer langsameren Elimination aus dem Blut führt ($t_{1/2} = \sim 55$ min bei [^{18}F]FDPN, 18 min bei [^{11}C]DPN).

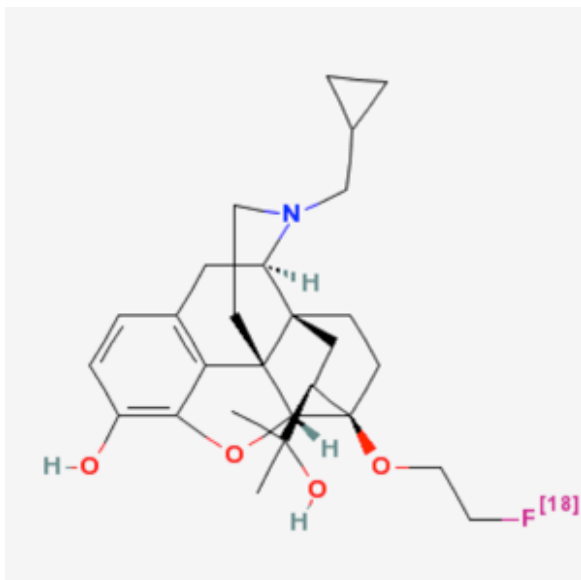


Abb. 6: Molekülstruktur von [^{18}F]Diprenorphin (Boecker et al., 2008a)

2.5 PET-Scanner und PET-Prozedur

Die PET-Scans wurden mit einem Siemens/CTI ECAT EXACT HR+ Scanner (Knoxville, TN, USA) im 3D-Modus erstellt. Der PET-Scanner umfasst ein „field of view“ (Untersuchungsfeld) von 15,5 cm, wodurch die Strukturen des Gehirns mit Opiatrezeptorbesatz erfasst werden. Zur Schwächungskorrektur erfolgt jeweils eine 10-minütige Transmissionsmessung mit rotierenden $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Quellen. Es wurde ein neck-

shield (NeuroShield, Scanwell Systems, Lavigne St. Montreal, Canada) verwendet, um die Anzahl gemessener zufälliger Störereignisse zu reduzieren.

Nach intravenöser Bolusinjektion von 2,5 mCi [^{18}F]FDPN wurden über insgesamt 120 Minuten 46 dynamische Frames sukzessiver Abfolge mit den folgenden Framelängen akquiriert: 12 x 10 sek.; 3 x 20 sek.; 7 x 1 min.; 4 x 2 min.; 20 x 5 min.. Nach der Korrektur für zufällige Ereignisse, Totzeit sowie Streuung („Scatter“) erfolgte die Bildrekonstruktion durch eine gefilterte Rückprojektion („filtered backprojection“, ramp filter, cutoff-Frequenz 0,21). Daraus resultierten 63 Schichten mit Pixelgrößen von 2,1 x 2,1 mm und einer Schichtdicke von 2,425 mm (128x128-Pixel-Matrix).

Um quantitative Aussagen zur Ligandenbindung machen zu können, ist eine Korrektur der radioaktiven Metaboliten im arteriellen Blut (Henriksen und Willoch, 2008), und die Berechnung der sog. Plasmainputfunktion notwendig. Zur Bestimmung der Plasmainputfunktion erfolgten über den zuvor gelegten arteriellen Zugang in definierten Abständen Blutentnahmen von ca. 8 ml zur Aktivitätsbestimmung (während der ersten 2 Minuten so schnell wie möglich, dann alle 2 Minuten über einen Zeitraum von 10 Minuten, daraufhin 12, 14, 17, 20 Minuten post injectionem (p.i.), dann regelmäßig alle 5 Minuten bis zum Ende des Experiments).

Die Menge an intaktem Tracer wurde gemäß des von Wester et al. veröffentlichten Vorgehens bestimmt (Wester 2000) und im Folgenden verwendet, um die Metaboliten-korrigierte Plasmainput-Funktion zu berechnen. Dies geschieht, indem eine biexponentielle Gleichung $(A \cdot e^{-a \cdot t}) + B \cdot e^{-b \cdot t})$ auf die Fraktion des intakten Tracers angewendet wird. Die totale Plasma-Kurve wird dann mit dieser Funktion multipliziert, um die Metaboliten-korrigierte Input-Funktion zu erhalten (Spilker et al., 2004).

2.5.1 Bearbeitung der PET-Daten

Um die mittels PET gewonnenen Rohdaten der einzelnen Probanden statistisch auswerten und miteinander vergleichen zu können, erfolgten nach der Modellierung mittels Basis Pursuit (Gunn et al., 2002) durch die Ligandenmodellierungs-Expertin I.M. der Nuklearmedizinischen Klinik zunächst folgende Datenpräprozessierungsschritte durch M.K. (unter Aufsicht durch H.B.): Datenkonvertierung, Bewegungskorrektur,

stereotaktische Normalisierung in einen Referenzraum und räumliche Glättung („spatial smoothing“).

Im Anschluss wurden statistische parametrische Karten erstellt, welche den statistischen Unterschied in der Opioidrezeptor-Liganden-Bindung zwischen Ruhebedingung und Ausdauerlaufbedingung in der Gesamtgruppe erfassen (durchgeführt mit dem Programm SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) unter PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)).

Im Folgenden werden die einzelnen Analyseschritte detaillierter beschrieben:

Konvertierung: Die verwendete PET-Kamera lieferte die Bilder im Format ECAT7, diese Bilder wurden mit der Software MRIcro (Version 1.36 build 4; Chris Rorden) in das „Analyze“ Format konvertiert, wobei die Ausrichtung der Bilder nicht verändert, sondern in der klinisch radiologischen Konvention belassen wurde (wo also die linke Seite des Bildes der rechten Seite des Probanden entspricht).

Bewegungskorrektur: Beim sogenannten Realignment (mit SPM2) werden die Einzelbilder einer PET-Aufnahmeserie (Frames) eines einzelnen Probanden aufeinander abgestimmt, um Bewegungsartefakte, die im Verlauf der PET-Aufnahme zwischen einzelnen Frames entstehen, möglichst auszugleichen. In unserer Studie wurde ein Mittelwertbild der Serie als Referenzbild definiert und etwaige räumliche Veränderungen der Kopfposition in den übrigen Bildern darauf abgestimmt (Friston, 1997).

Normalisierung: Die Normalisierung wiederum dient dazu, die Aufnahmen verschiedener Probanden miteinander vergleichbar zu machen. Dafür werden alle Scans auf ein standardisiertes Referenzgehirn ausgerichtet („normalisiert“). Somit können in der späteren Analyse Voxel in verschiedenen Probandengehirnen direkt miteinander verglichen werden und anatomisch gleichen Regionen zugeordnet werden. In dieser Studie wurde eine ligandenspezifische „Schablone“ („template“) im MNI-Raum verwendet. Auf dieses Referenzbild wurden die Bilder der einzelnen Versuchsteilnehmer „normalisiert“.

Glättung: Die räumliche Glättung („spatial smoothing“) dient der Erhöhung des Signal/Rausch-Verhältnisses und damit der Reduktion von Hintergrundrauschen sowie dem Ausgleich residueller interindividueller anatomischer Unterschiede nach der Normalisierung (Worsley et al., 1992). Es wird dabei ein dreidimensionaler Gaußscher Filter verwendet. In dieser Studie wurde ein isotroper Kernel von 10mm Halbwertsbreite (FWHM = full width at half maximum) verwendet.

Modellierung: Die Bindungskinetik wurde bestimmt durch den basis pursuit denoising-Ansatz, wie er in der DEPICT-Software implementiert ist (Gunn et al., 2001). Diese basis function Methode ist ein datengetriebener Modellierungsansatz, bei welchem keine a priori-Hypothese für die Charakterisierung der Daten zugrunde gelegt wird. Stattdessen wird eine Impuls-Antwort-Funktion aus einer Reihe von Exponentialgleichungen erstellt. Das Verteilungsvolumen (distribution volume, DV) wird dann aus dem Integral dieser Impuls-Antwort-Funktion bestimmt.

2.6 Visual Analog Mood Scales (VAMS)

Visuelle Analogskalen sind ein etabliertes und häufig verwendetes Mittel zur Quantifizierung und Evaluierung affektiver Zustände. In der Psychiatrie werden sie u.a. dazu verwendet, affektive Zustände zu quantifizieren. Die erste selbst-referentielle Analogskala wurde 1969 von Aitken und Zealley entwickelt, mit Hilfe derer sich depressive Patienten zweimal täglich auf einer Skala zwischen „normal“ und „überaus depressiv“ selbst einschätzen sollten (Aitken, 1969). Die Autoren ermittelten eine signifikante Korrelation der Patientenwerte mit den Werten auf der Hamilton-Skala (einer klinisch viel verwendeten Fremdbeurteilungsskala für depressive Patienten, die 1960 von Hamilton eingeführt wurde).

Luria konnte zeigen, dass VAMS nicht alle affektiven Zustände zuverlässig darstellen können, aber insbesondere gut valide sind für die Unterscheidung zwischen „dysphorischen“ und „euphorischen“ Gemütszuständen (Luria, 1975).

Sriwatanakul et al. haben bei Schmerzpatienten die Überlegenheit von horizontalen gegenüber vertikalen VAS-Linien nachgewiesen, da diese Ergebnisse mit geringerer Variabilität und höherer Annäherung an die Normalverteilung produzieren (Sriwatanakul

et al., 1983). Heute allgemein üblich sind horizontale Linien von 100mm Länge, was weniger auf objektiv-wissenschaftlichen Gründen, als vielmehr auf Tradition und Auswertungspraktikabilität beruht.

In dieser Studie wurden 100mm lange horizontale Linien verwendet. Die jeweils abgefragten Stimmungseigenschaften waren „traurig“, „angespannt“, „ängstlich“, „wütend“, „verwirrt“, „müde“, „kraftvoll/stark“, „fröhlich“ und „euphorisch“, die als verbale Deskriptoren neben den Linien angebracht waren (Stern, 1999).

Die Probanden wurden aufgefordert, ihren momentanen Gemütszustand anzugeben: „Bitte kreuzen Sie auf der durchgezogenen Linie an, wie Sie sich in den letzten fünf Minuten gefühlt haben“. Das rechte Ende der Linie ist bezeichnet mit „gar nicht traurig“, das linke mit „sehr traurig“ bzw. entsprechend für die anderen Items.

Es wurde dann der Abstand zwischen der Markierung des Probanden und dem linken Ende der Linie in Millimetern gemessen (also zum Beispiel 78/100).

2.6.1 Zeitpunkte der VAMS-Erhebung

In dieser Studie wurden von den Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten visuelle Analogskalen ausgefüllt.

An den beiden Tagen der PET-Untersuchungen zu insgesamt fünf Zeitpunkten:

Am Tag der Laufuntersuchung (also der experimentellen Bedingung „RUN“) drei Mal: vor Beginn des Laufes (RUN 1), nach Ende des Laufes (RUN 2) und nach Ende der zweistündigen PET-Messung (RUN 3). Am Tage der Ruheuntersuchung (experimentelle Bedingung „REST“) an zwei Zeitpunkten: vor der PET-Messung (REST 1), sowie unmittelbar im Anschluss daran (REST 2).

Diese Werte gingen in die Analyse des Zusammenhangs zwischen Euphorie und der opioidergen Ligandenaktivierung ein (siehe dort).

Um eine mögliche Beeinflussung der Stimmung durch die bevorstehende PET-Untersuchung ausschließen zu können und die Dauer einer möglichen affektiven Modulation zu erfassen, wurden die Probanden gebeten, an drei verschiedenen Trainingstagen unabhängig vom PET-Experiment weitere VAMS-Bögen auszufüllen. Sie sollten in ihrer gewohnten Trainingsumgebung einen ebenfalls zweistündigen Lauf in einem dem experimentellen Lauf vergleichbaren Tempo absolvieren und kurz vor Beginn,

direkt nach Ende, sowie 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten nach Ende des Laufes die VAMS-Skalen für Euphorie ausfüllen.

2.7 Statistische Analyse der PET-Daten und der affektiven Verhaltensdaten

Veränderungen der Liganden-Bindung nach der RUN-Bedingung (durch die hypothetisierte Ausschüttung endogener Opiate) wurden mit Hilfe eines zweiseitigen gepaarten t-Tests in SPM2 bestimmt. Das statistische Modell auf Voxelbasis enthielt eine Skalierung („proportional scaling“), um interindividuelle und inter-scan-Unterschiede in den globalen Distributionsvolumina (DV) zu verringern. Die t-Werte-Karten wurden in die „unit normal distribution“ (SPM[Z]) umgewandelt. Bei einem unkorrigierten Schwellenwert für Voxel von $p < 0,001$ wurden Cluster im gepaarten t-Test als signifikant angesehen, die eine Clusterkorrektur von $p < 0,05$ FDR (false discovery rate) überlebten.

In zusätzlichen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ligandenbindung und den VAMS-Euphorie-Werten der einzelnen Probanden untersucht. Es wurden hierbei die VAMS-Werte als erklärende Variable definiert und auf der x-Achse dargestellt, die DV-Werte für die Ligandenbindung als abhängige Variable auf der y-Achse. Hier wurde ein statistischer Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, zugrunde gelegt und entsprechend als exploratives Verfahren angesehen.

Zur Identifikation der anatomischen Lokalisation der Regionen mit maximaler Ligandenverdrängung wurden die dreidimensionalen Koordinaten des Montreal Neurological Institute Atlas (MNI-Atlas) mittels der mni2tal-Software (MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, England) in die des Talairach-Atlases (Talairach, 1988) transformiert und ausgelesen.

Die metrischen affektiven VAMS-Daten wurden mit dem t-Test verglichen. Zur Darstellung von Lage und Streuung wurden Box-Plots verwendet.

Um eine mögliche Beeinflussung der Stimmungsveränderungen durch das experimentelle Setting der PET-Scans zu erkennen, wurden in zusätzlichen privaten Trainingsläufen

VAMS-Daten für Euphorie erhoben (jeweils drei Läufe/Proband an unterschiedlichen Tagen).

Diese werden mit Mittelwert und Standardabweichung deskriptiv in Abb. 9 dargestellt und in Abb. 10 mit den VAMS-Werten für Euphorie mit Werten der Scan-Tage verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Die experimentelle Bedingung „RUN“

Die durchschnittliche Laufdauer der zehn Probanden betrug $115 \pm 6,8$ min, bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von $144 \pm 7 \text{ min}^{-1}$. Die Laufstrecke betrug im Durchschnitt $21,5 \pm 4,7$ km, entsprechend einer Durchschnittsgeschwindigkeit von $11,0 \pm 2,3$ km/h.

Zum Zeitpunkt der Injektion des Tracers (also etwa 30 Minuten nach Beendigung des Laufes) bestand kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich Herzfrequenz (zweiseitiger gepaarter t-Test $p = 0,062$), systolischem ($p = 0,197$) und diastolischem ($p = 0,604$) arteriellen Blutdruck im Vergleich zur Ruhebedingung (siehe Tabelle 3).

Tab. 3: Blutdruckwerte und Herzfrequenz im Vergleich, kein signifikanter Unterschied vor den beiden Scans (s. Text)

Proband	Arterieller Blutdruck vor REST-Scan (mmHg)	Arterieller Blutdruck vor RUN-Scan (mmHg)	Herzfrequenz vor REST-Scan (min^{-1})	Herzfrequenz vor RUN-Scan (min^{-1})
1	144/77	105/82	78	70
2	130/75	135/80	55	52
3	136/97	142/91	37	47
4	140/77	140/82	72	68
5	132/80	127/60	60	90
6	128/68	125/80	56	82
7	128/84	123/78	63	66
8	146/77	133/77	48	59
9	110/65	120/70	72	80
10	127/80	107/62	75	85
zweiseitiger, gepaarter t-Test	$p = 0,197$ (systolisch) $p = 0,604$ (diastolisch)		$p = 0,062$	

3.2 Messungen der Stimmungslage mittels visueller Analogskala

Die neun gemessenen Items der VAMS waren: „traurig“, „angespannt“, „ängstlich“, „wütend“, „verwirrt“, „müde“, „kraftvoll/stark“, „fröhlich“ und „euphorisch“. Nur für die Werte für „Euphorie“ und „Fröhlichkeit“ konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden experimentellen Bedingungen gefunden werden.

Die VAMS-Werte für Euphorie stiegen von $37,6 \pm 19,6/100$ vor dem Lauf auf $73,3 \pm 13,2/100$ nach dem Lauf (2-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$ nach Korrektur für multiple Vergleiche). Auch im Vergleich der Werte für Euphorie des Ruhe-Tages ($28,5 \pm 17,4/100$; 2-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$ nach Korrektur für multiple Vergleiche) unterschied sich signifikant zu den Werten des Lauf-Tages (jeweils erhoben vor Beginn der PET-Untersuchung).

Die vor dem Lauf erhobenen VAMS-Werte für Euphorie unterschieden sich nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant von den Werten des Ruhetages ($37,6 \pm 19,6/100$ am Lauftag im Vergleich zu $28,5 \pm 17,4/100$ am Ruhetag vor Beginn des PET-Scans).

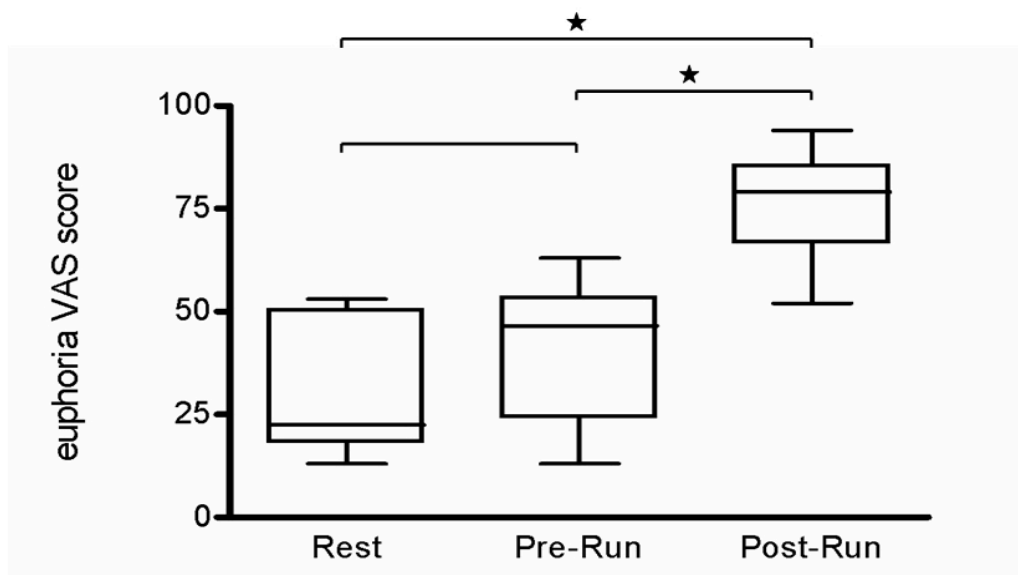


Abb. 7: VAMS Euphorie: Median, 95%-Konfidenzintervall und Minimal-/Maximalwerte; kein signifikanter Unterschied zwischen baseline-Wert vor Lauf und Wert vor Ruhe-Scan, aber deutlicher, signifikanter Unterschied zwischen Ausgangswerten und Wert nach dem Lauf ($p < 0,05$, zweiseitiger gepaarter t-Test (durch Asterisken gekennzeichnet))

Eine der Euphorie-Skala tendenziell ähnliche Veränderung zeigten allein die Werte für „Fröhlichkeit“, mit signifikantem Anstieg nach dem Lauf, wiederum im Vergleich zu den Werten des Ruhetages, sowie zum Zeitpunkt vor dem Lauf (2-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$, mit Korrektur für multiple Vergleiche).

Alle anderen Werte („traurig“, „angespannt“, „ängstlich“, „wütend“, „verwirrt“, „müde“, „kraftvoll/stark“) zeigten hingegen keine signifikanten Änderungen.

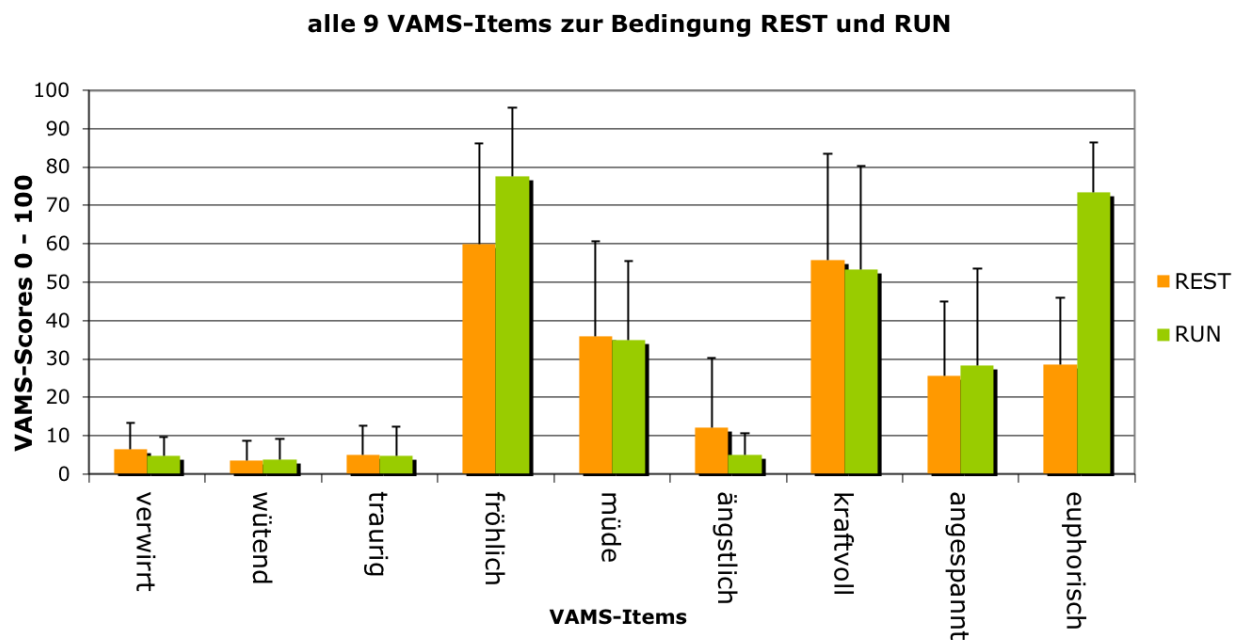


Abb. 8: VAMS-Scores, alle Items. Dargestellt sind die Werte vor den PET-Scans am Ruhe-Tag (REST) und am Lauf-Tag (RUN). Nur die Werte für "euphorisch" und "fröhlich" zeigen einen signifikanten Unterschied (2-seitiger gepaarter t-Test, $p < 0,05$ mit Korrektur für multiple Vergleiche). Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung (jeweils $n=10$)

Keiner der Läufer berichtete über Schmerzen während des Laufes oder während der anschließenden PET-Prozedur und alle konnten den Lauf wie geplant unterbrechungsfrei durchführen.

3.3 Zusatzexperiment: Trainingsläufe in gewohnter Umgebung

Unabhängig zum PET-Experiment wurden an drei verschiedenen Trainingstagen von den Probanden weitere VAMS-Bögen für Euphorie im Rahmen ihres privaten Trainings ausgefüllt.

Es zeigte sich eine ähnliche Veränderung des Parameters Euphorie wie im Kontext des Scan-Experimentes (siehe Abb. 9, Abb. 10), d.h. mit vergleichbaren Anstiegen in zwei separaten Erhebungen. Im Zusatzexperiment konnte der Verlauf der Euphoriewerte über einen längeren Zeitraum (240 Minuten) dokumentiert werden. Es wird deutlich, dass der Anstieg der Euphoriewerte nach dem Ausdauerlauf ein über Stunden anhaltendes Phänomen ist und über den durch die PET-Untersuchung abgedeckten Zeitraum hinausgeht. Die 120-minütige PET-Prozedur führt hingegen eher zu einem schnelleren Abfall des Wohlfühls, als unter gewohnten Bedingungen.

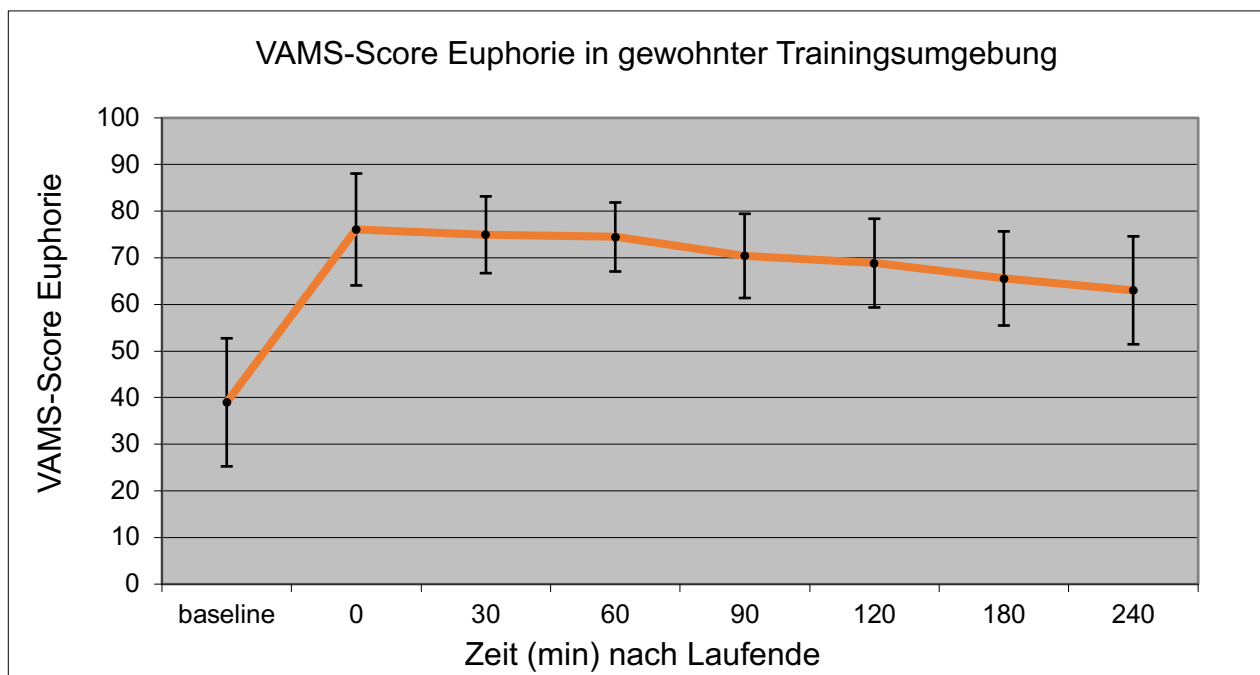


Abb. 9: Verlauf der VAMS-Scores für "Euphorie" nach normalen Trainingsläufen von 2 h Dauer an 3 verschiedenen, selbstgewählten Tagen in persönlicher Trainingsumgebung; $n = 10$, Mittelwert aus jeweils 3 Läufen/Proband inklusive Standardabweichung; deutlich wird der lang (über 240 min.) andauernde Effekt des Ausdauerlaufs; baseline = „vor Laufbeginn“, der Zeitpunkt „0 Min.“ bezeichnet den Zeitpunkt unmittelbar nach Ende des Laufs

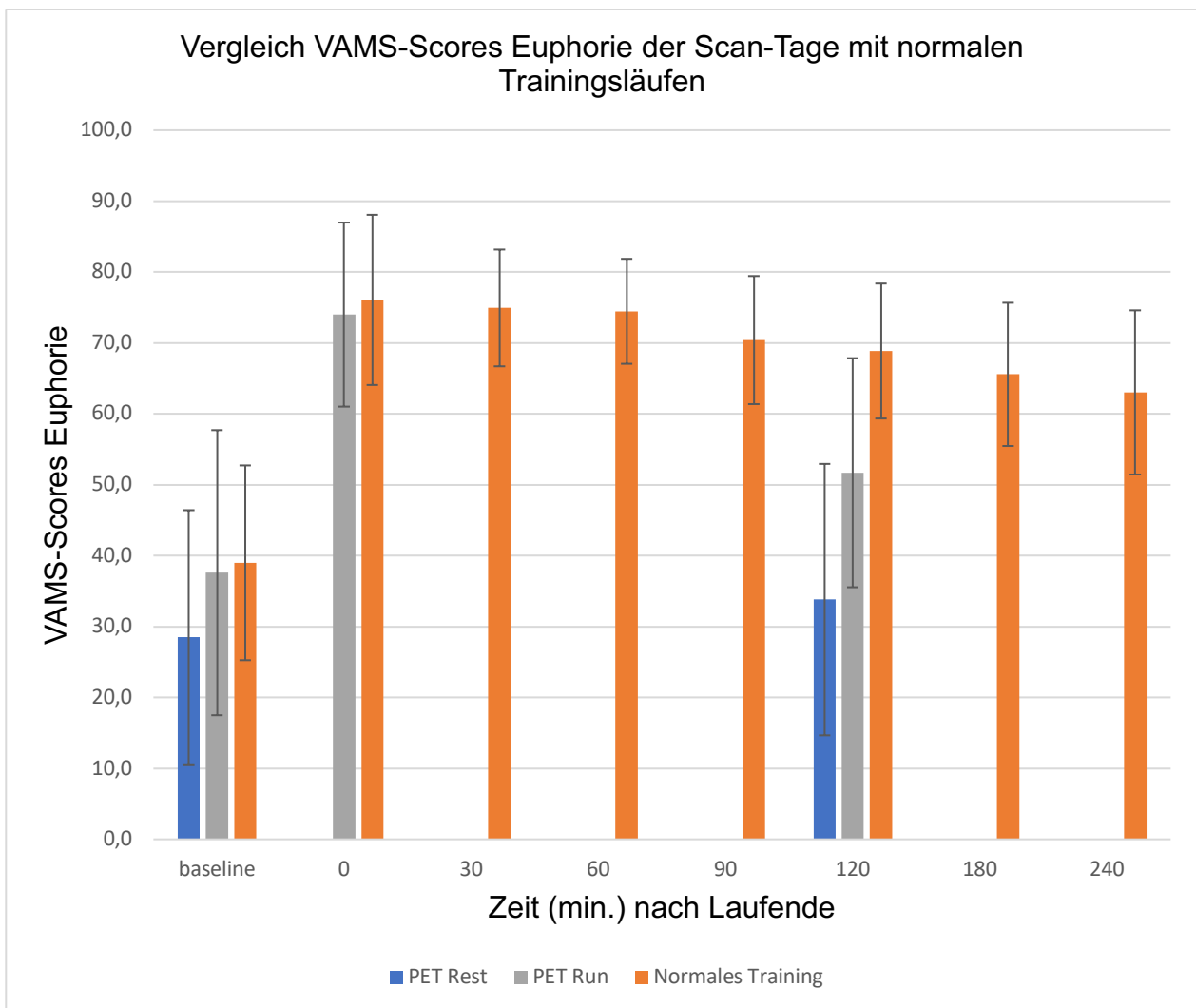


Abb. 10: Verlauf der VAMS-Werte für Euphorie. Dargestellt sind die an den beiden Tagen des Experiments erhobenen Daten (Tag RUN und Tag REST, jeweils die Mittelwerte aller 10 Probanden), im Vergleich zu den Werten der normalen Trainingsläufe (Mittelwerte aus jeweils 3 Läufen/Proband aus Abb. 9).

3.4 PET-Daten

3.4.1 Der Haupteffekt des Laufens auf die opioiderge Aktivierung

Das DV des PET-Tracers [^{18}F]FDPN verringerte sich signifikant (geforderter Schwellenwert: $p < 0,001$, unkorrigiert (whole brain); $p < 0,05$, FDR-Clusterkorrigiert) nach dem zweistündigen Lauf im präfrontalen Cortex, im orbitofrontalen Cortex, im dorsolateralen präfrontalen Cortex, im anterioren und posterioren cingulären Cortex, in der Insula und im Gyrus parahippocampalis. Außerdem fanden sich DV-Minderungen im

Vergleich zum Ruhe-Scan in sensomotorischen und parietalen Regionen, sowie subcortical im Kleinhirn und den Basalganglien.

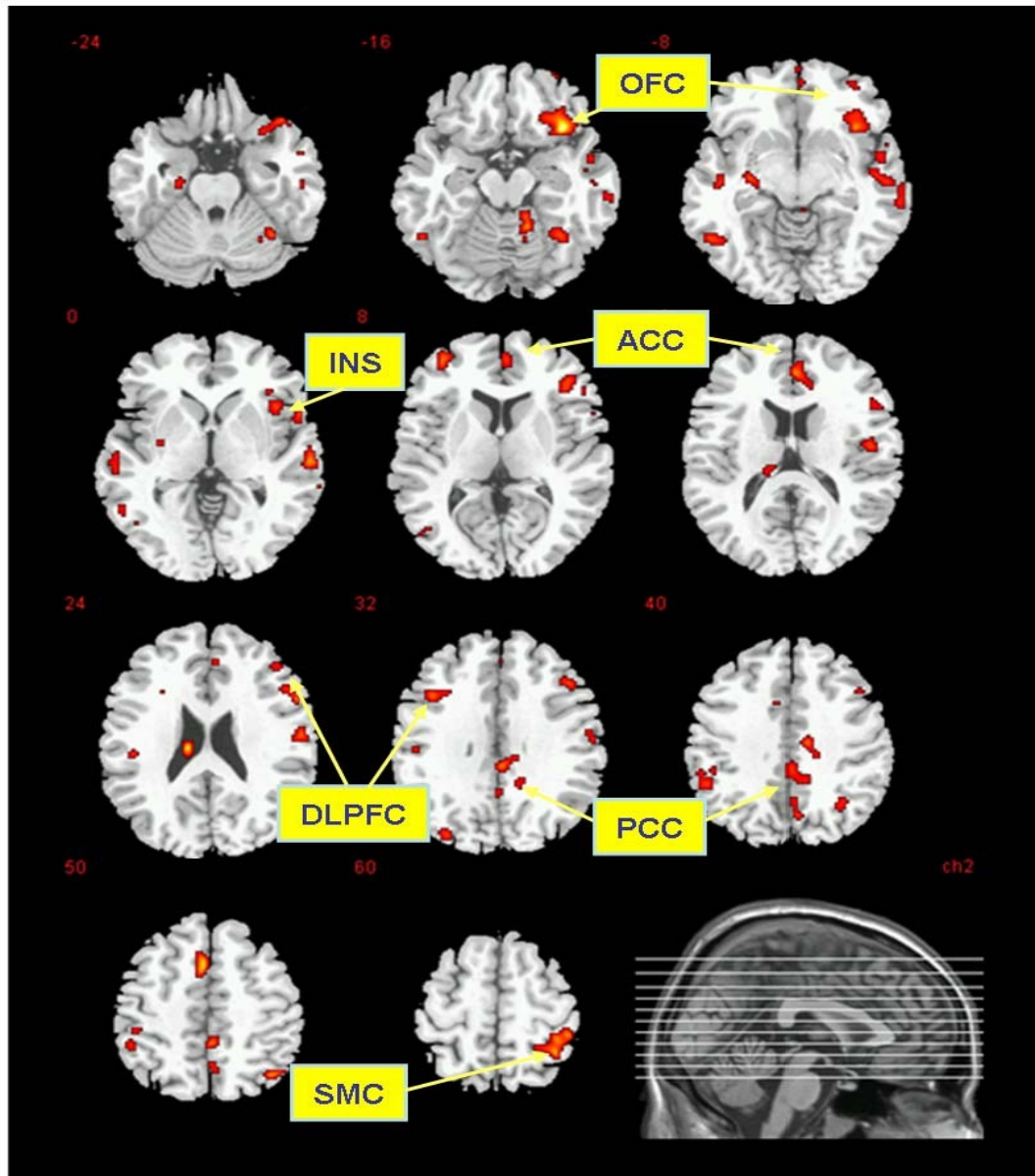


Abb. 11: Regionen mit Reduktionen der Opioidrezeptorverfügbarkeit nach Ausdauerlauf im Vergleich mit der Kontrolluntersuchung in Ruhe.

SPM der Regionen, in denen die Tracer-Bindung nach Lauf reduziert war. Projektion in Farbe auf axiale Schnitte eines normalisierten Referenzgehirns („MNI single subject brain“, MRIcro). Die Werte der Z-Achse zeigen die Position der Hirnschnitte im Verhältnis zur AC-PC-Linie an. Für Darstellungszwecke gewählter Schwellenwert: $p < 0,001$, unkorrigiert (whole brain) (Boecker et al., 2008b). Abkürzungen: OFC = orbitofrontaler Cortex; INS = Insula; ACC = anteriorer cingulärer Cortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex; PCC = posteriorer cingulärer Cortex; SMC = sensomotorischer Cortex; AC-PC-Linie = anteriore Commissur – posteriore Commissur-Linie; MNI = Montreal Neurological Institute

Tab. 4: Die anatomischen Regionen mit signifikanter Abnahme der [^{18}F]FDPN-Bindung nach 2stündigem Ausdauerlauf im Vergleich mit der Ruhebedingung, gruppiert nach anatomischer Lokalisation. Signifikanz bei $p < 0,001$, unkorrigiert (whole brain); $p < 0,05$, FDR-Clusterkorrigiert. BA = Brodman Area; K = Anzahl der Voxel des Clusters; x,y,z = Talairach-Koordinaten.

Hirnregion	K	T-	Z-	x, y, z
Frontale Regionen				
Right Inferior Frontal Gyrus, BA 47	715	12.4	5.00	38 21 -15
Left Middle Frontal Gyrus, BA 10	60	8.75	4.40	-34 49 4
Medial Frontal Gyrus, BA 6	154	8.55	4.36	0 16 46
Right Inferior Frontal Gyrus, BA 9	206	6.92	3.98	58 17 22
Right Middle Frontal Gyrus, BA 9		5.86	3.67	46 27 29
Right Middle Frontal Gyrus, BA 46		5.14	3.43	52 23 21
Left Middle Frontal Gyrus, BA 9	92	6.61	3.90	-38 17 27
Right Middle Frontal Gyrus, BA 46	31	5.52	3.56	46 39 23
Right Middle Frontal Gyrus, BA 11	65	5.42	3.53	38 50 -11
Right Middle Frontal Gyrus, BA 10		4.92	3.34	36 58 -13
Right Middle Frontal Gyrus, BA 10	35	4.98	3.37	4 53 -8
Limbische und paralimbische Regionen				
Right Posterior Cingulate, BA 31	384	7.75	4.19	4 -32 33
Right Mid Cingulate Gyrus		6.52	.87	14 -14 38
Left Parahippocampal Gyrus, BA 35	45	7.38	4.10	-20 -13 -25
Left Parahippocampal Gyrus, BA 28		5.63	3.60	-22 -19 -18
Right Anterior Cingulate, BA 32	224	7.04	4.01	4 44 13
Left Superior Temporal Gyrus / Insula	34	6.91	3.98	-46 -18 -8
Left Insula	33	5.66	3.61	-44 -23 24
Temporoparietale Regionen				
Right Fusiform Gyrus, BA 37	371	9.16	4.48	34 -52 -15
Right Postcentral Gyrus, BA 5	291	8.44	4.34	38 -44 56
Right Inferior Parietal Lobule, BA 40		7.39	4.10	46 -33 57
Right Superior Parietal Lobule, BA 7	119	8.01	4.24	42 -58 53
Left Inferior Parietal Lobule, BA 40	184	7.72	4.18	-46 -41 45

Right Precuneus, BA 7	133	7.62	4.15	8 -64 42
Right Precuneus, BA 31		4.92	3.35	4 -47 34
Left Precuneus, BA 19	57	7.41	4.10	-32 -76 37
Right Superior Temporal Gyrus, BA 21	512	7.40	4.10	64 -20 1
Left Fusiform Gyrus, BA 37	194	6.60	3.89	-50 -55 -10
Right precentral gyrus, BA 4	103	6.16	3.76	60 -9 23
Subcortical Regionen				
Right Cerebellum, anterior lobe	147	7.40	4.10	16 -48 -12
Left Caudate Nucleus	97	9.64	4.57	-10 -19 24
Right Cerebellum, posterior lobe	37	6.43	3.84	20 -80 -29
Left Lentiform Nucleus	59	6.11	3.75	-26 -14 -7

In keiner Hirnregion kam es bei den verwendeten Schwellenwerten ($p < 0,001$, unkorrigiert) zu einem Anstieg der [^{18}F]FDPN-Bindung.

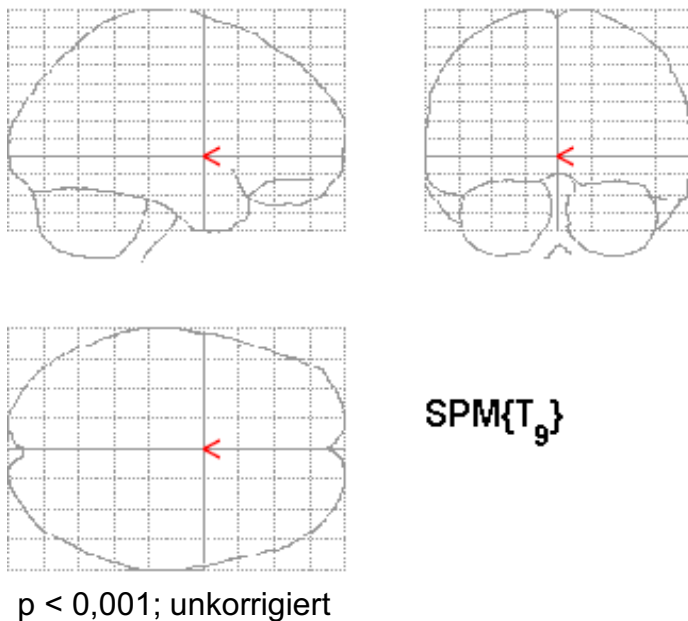


Abb. 12: Zunahmen der Opioidrezeptorverfügbarkeit nach Ausdauerlauf im Vergleich mit der Kontrolluntersuchung in Ruhe. Es war keine Hirnregion nachweisbar, die eine verringerte Tracer-Bindung in der REST-Bedingung im Vergleich zur RUN-Bedingung aufwies; $p < 0.001$, unkorrigiert (whole-brain)

3.5 Testung der lokoregionären Spezifität entsprechend der Modellannahmen für opioiderge Neurotransmission im Zusammenhang mit Affektverarbeitung

Anlehnend an das Modell von Kringelbach und Berridge (Kringelbach und Berridge, 2009) wurden in Erweiterung zu den oben beschriebenen Haupteffekten in der whole-brain-Analyse die regionenspezifischen Beteiligungen der opioidergen Neurotransmission bei Ausdauersport untersucht, um so den Bezug zu aktuellen Theorien der transmitterinduzierten Affektverarbeitung zu überprüfen. Dazu wurden ROI-Analysen im frontalen Cortex, im anteriorem Cingulum und in der Insula mithilfe entsprechender Software (pickatlas GUI, 2.3., (Maldjian et al., 2003)) durchgeführt. Bei großflächigen Strukturen wie dem Gyrus cinguli und dem Frontalcortex wurden entsprechend großflächige ROIs benutzt, um die postulierte lokoregionäre Spezifität (i.e. ACC, OFC) dezidiert zu untersuchen und auf lokoregionär bezogene statistische Signifikanz (Kriterium: FWE-korrigiert für die gesamte anatomische ROI) zu testen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse je anatomischer Region in folgender Reihenfolge (von links nach rechts) wie folgt dargestellt:

1. Alle in der ROI vorhandenen Effekte bei $p < 0,001$ uncorr. (zur anschaulichen Darstellung des Ausmaßes der Effekte in der sogenannten „glas-brain“ view).
2. die geforderte statistische Schwelle $p < 0,05$, FWE-korrigiert für die gesamte anatomische ROI, zur Darstellung der Signifikanz innerhalb der ROI, in Projektion auf standardisierte T1-gewichtete MRT-Referenzaufnahmen.
3. Box-Plot zur Darstellung der Robustheit des statistischen Effektes innerhalb der Peak-Region.

Demnach ergaben sich in der ROI-Analyse signifikante Effekte im OFC und im ACC, wie aus den folgenden Abbildungen 13-15 ersichtlich wird.

3.5.1 Region-of-Interest: Frontaler Cortex

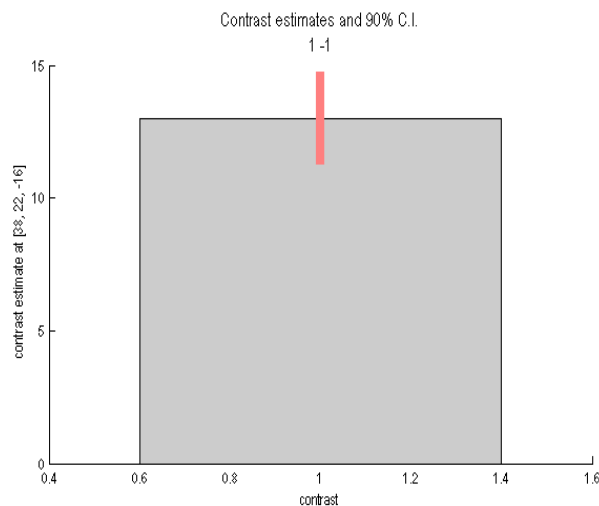
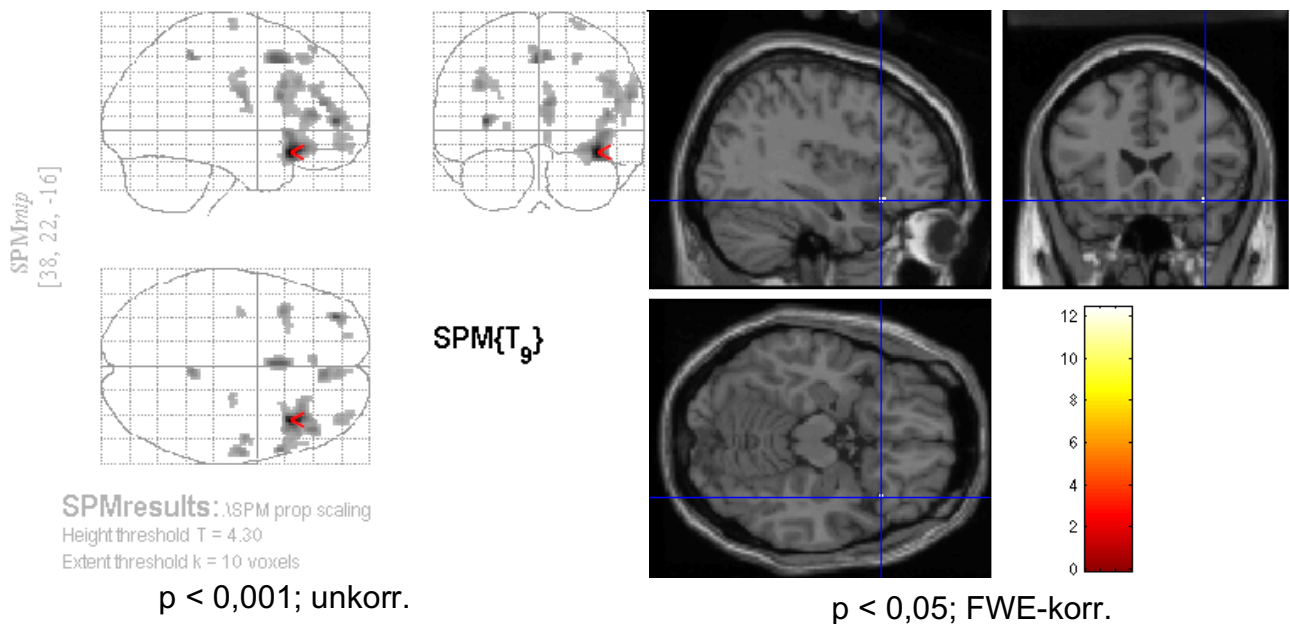


Abb. 14: Signifikante opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport im orbitofrontalen Cortex rechts. Diese Region weist innerhalb des gesamten Frontalcortex den stärksten Verdrängungseffekt auf und ist direkt kompatibel mit den Modellannahmen von Kringelbach und Berridge.

Oben links: glas-brain-Darstellung des Effekts, $p < 0,001$; unkorrigiert. Oben rechts: Overlay-Darstellung $p < 0,05$, FWE-korrigiert für die gesamte anatomische ROI. Unten: Box-Plot zur Darstellung der Effektstärke.

Abb. 15: Signifikante opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport im ACC. Diese Region weist innerhalb des gesamten Cingulums den stärksten Verdrängungseffekt auf und ist direkt kompatibel mit den Modellannahmen von Kringelbach (Kringelbach und Berridge, 2009).
Oben links: glas-brain-Darstellung des Effekts, $p < 0,001$; unkorrigiert. Oben rechts: Overlay-Darstellung $p < 0,05$, FWE-korrigiert für die gesamte anatomische ROI. unten: Box-Plot zur Darstellung der Effektstärke.

3.5.3 Region-of-Interest: Insula

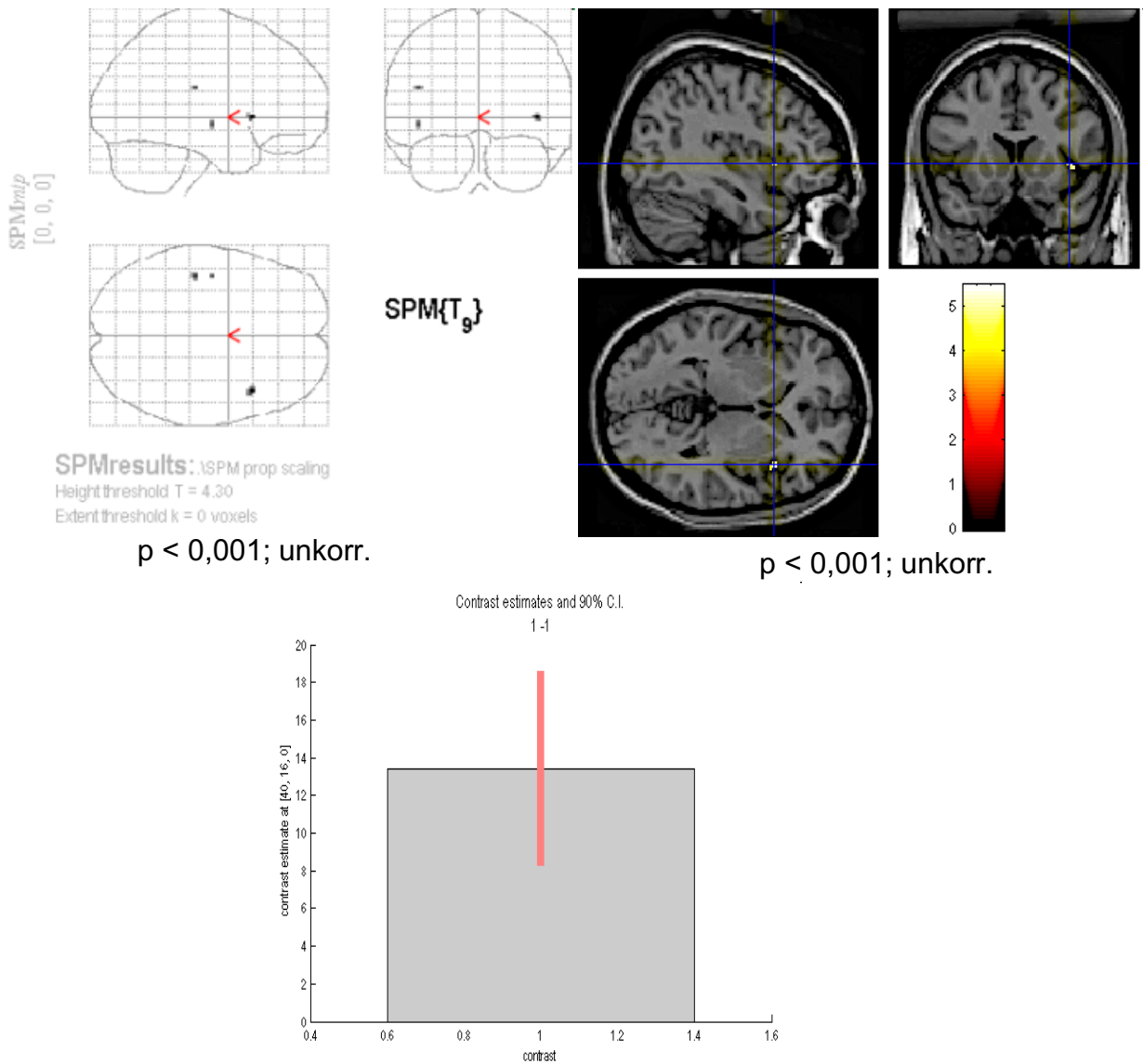


Abb. 16: Opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport in der Insel.

Diese Region übersteht keine FWE-Korrektur (bezogen auf die gesamte Region).

Oben links: glas-brain-Darstellung des Effekts, $p < 0,001$; unkorrigiert. Oben rechts: Overlay-Darstellung ebenfalls $p < 0,001$. Unten: Box-Plot zur Darstellung der Effektstärke.

3.5.4 Korrelation der Opioidbindung mit VAMS-Werten für Euphorie

In einer Regressionsanalyse wurden die SPM-skalierten DV-Werte mit den VAMS-Werten für Euphorie unmittelbar nach Ende des Laufes korreliert. Es zeigte sich eine negative Korrelation der [^{18}F]FDPN-Bindung mit den VAMS-Werten für Euphorie vor allem im ACC, OFC und der Insula.

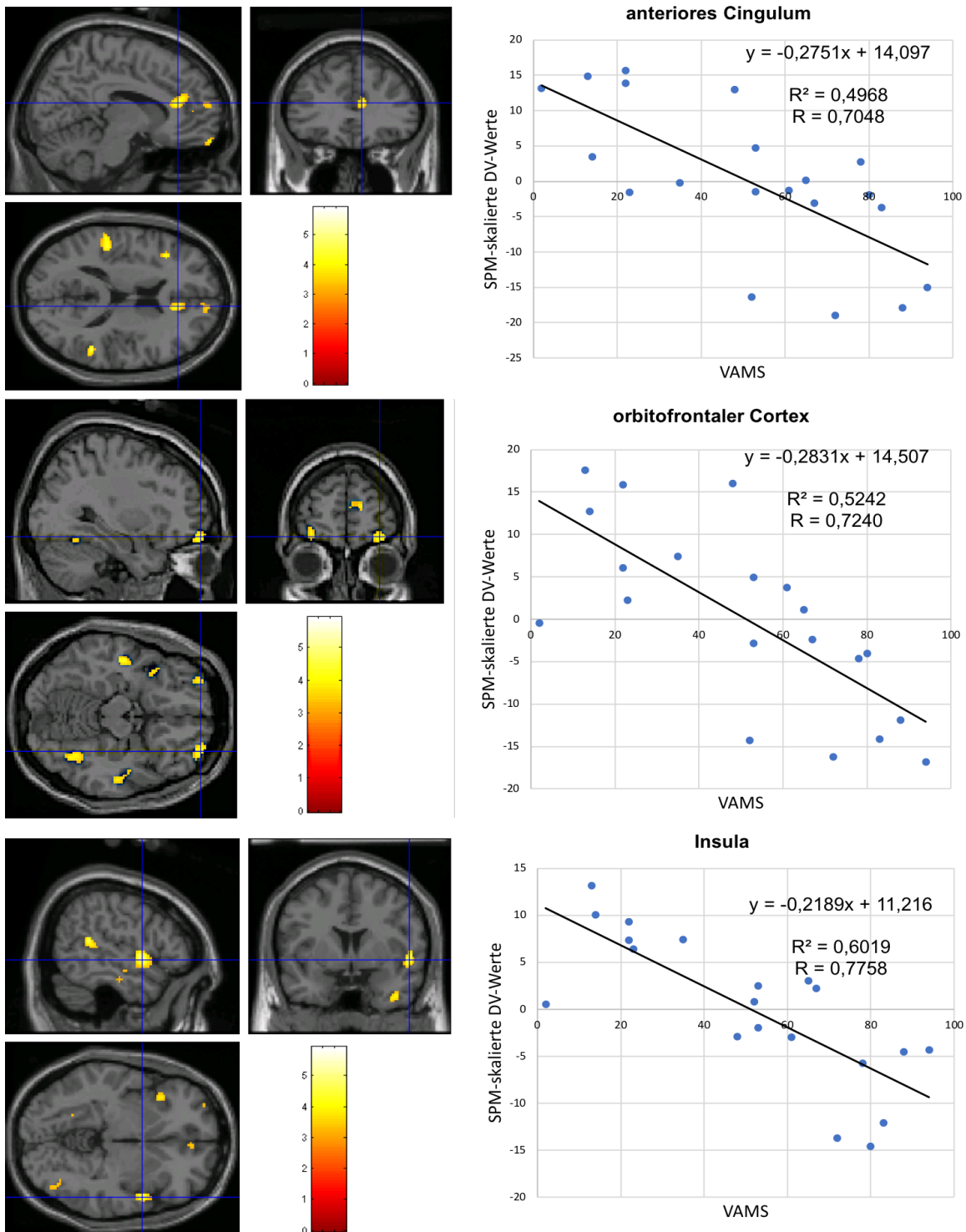


Abb. 17: Korrelation der Opioidbindung mit den VAMS-Werten für Euphorie. Die Plots zeigen den Zusammenhang zwischen den VAMS-Werten für Euphorie nach dem Lauf (auf der x-Achse) mit den SPM-skalierten DV-Werten (auf der y-Achse) für die drei Regionen anteriores Cingulum (oben), orbitofrontaler Cortex (Mitte) und Insula (unten) jeweils axial, coronar und transversal (projiziert auf ein stereotaktisch normalisiertes Gehirn (MNI single subject Template, SPM2-Software); unkorrigierter Signifikanzschwellenwert $p < 0,001$ (Boecker et al., 2008b).

4. Diskussion

In der hier vorgelegten PET-Ligandenaktivierungsstudie mit dem nicht-selektiven Opioidrezeptorliganden Diprenorphin ($[^{18}\text{F}]\text{FDPN}$) sollte der hypothetisierte Zusammenhang zwischen Ausdauerlaufbelastung, dadurch ausgelöster affektiver Modulation und zentralen opioidergen Mechanismen untersucht und neuroanatomisch lokalisiert werden. Es zeigte sich, dass ein zweistündiger Ausdauerlauf zu einer signifikanten Reduktion der Opioidrezeptorliganden-Bindung führt, die nach der zugrunde liegenden Rationale von Ligandenaktivierungsstudien mit einer vermehrten endogenen opioidergen Freisetzung zu erklären ist (Boecker et al., 2008b).

Damit stellt diese Studie einen wesentlichen Beitrag zur Untermauerung der sogenannten Endorphin-Hypothese dar, wonach endogene Opioidfreisetzungen zu affektiver Modulation nach Ausdauerlauf führen. Die Ergebnisse erweitern die bisherige humane Forschung mittels Endorphinbestimmungen im Serum, da die daraus gewonnenen Erkenntnisse notwendigerweise indirekt sind und aufgrund der weiterhin fehlenden Kenntnis über relationale Verhältnisse des Plasmaendorphin-Pools zum ZNS-Endorphin-Pools keinen Rückschluss auf die zentrale Endorphinfreisetzung bei Ausdauersportlern erlauben.

Die beobachteten opioidergen Effekte waren in verschiedenen Hirnregionen nachweisbar (siehe Tab. 4), darunter sind Regionen enthalten, denen eine dezidierte Rolle bei der Affektverarbeitung zugeschrieben wird und die mit den Modellvorstellungen von Kringelbach und Berridge (Kringelbach und Berridge, 2009) zur opioidergen Vermittlung affektiver Effekte kongruent sind: anteriores Cingulum, orbitofrontaler Cortex und Inselregion. Diese Hirnregionen scheinen das gemeinsame neuroanatomische Substrat ganz verschiedener hedonischer Stimuli zu sein: wohlschmeckendes Essen, Sex, Suchtverhalten und sogar Freundschaft, Liebe oder Musik lösen sehr ähnliche Aktivitäten in diesen umschriebenen Regionen aus (Berridge und Kringelbach, 2015). Neben den Signifikanzen in den parametrischen Analysen unterstützten ROI-Analysen die lokoregionäre Spezifität innerhalb großer Hirnregionen (Frontalcortex, Cingulum) für das ACC und den OFC, gemäß den oben genannten Modellvorstellungen (Kringelbach und Berridge, 2009).

Im Kontext der affektiven Modulation durch Ausdauersport, welche in dem untersuchten Kollektiv von Ausdauersportlern in zwei unabhängigen Erhebungen über einen mehrstündigen Zeitraum nach Beendigung der Ausdauerbelastung nachweislich war, sind somit die Beobachtung der opioidergen Verdrängung v.a. im ACC und OFC von besonderem Interesse hinsichtlich der zugrunde liegenden neurobiologischen Substrate, da sie mit aktuellen Modelltheorien übereinstimmen. Auf sie soll deshalb in der nachfolgenden detaillierteren Diskussion der erhobenen Daten besonders eingegangen werden.

4.1 Tierexperimentelle Daten

Nach der Entdeckung der endogenen Opioide in 1970er Jahren wurden bald Zusammenhänge zwischen den von vielen Läufern berichteten psychischen Effekten und endogenen Opioiden hergestellt. In verschiedenen Studien konnten bis zu fünffach erhöhte Endorphinspiegel im peripheren Blut nach Ausdauerläufen beim Menschen gemessen werden (Carr et al., 1981; Farrell et al., 1982; Wildmann et al., 1986). Hierbei blieb allerdings unklar, ob oder in wie weit die peripher gemessenen Werte denen im Gehirn oder ZNS entsprechen, insbesondere, da Größe und Hydrophilie der endogenen Opioide ein Überwinden der Blut-Hirn-Schranke erschweren (Dietrich, 2004; Rossier et al., 1977) und man von den peripheren Werten nicht auf Transmitterspiegel im Gehirn rückschließen kann.

Nachdem damals noch die methodischen Möglichkeiten fehlten, diese Vorgänge im menschlichen Gehirn in vivo zu untersuchen, hat man vor allem Tiermodelle genutzt, um das opioiderge System im ZNS nach Sportintervention zu untersuchen. In einer in-vivo-Autoradiographiestudie des endogenen Opioidsystems an Rattenhirnen konnte eine reduzierte Bindung von [3H]-Diprenorphin vor allem in schmerzmodulierenden Systemen wie dem periaquaeductalen Grau (PAG), der Formatio reticularis und thalamischen Nuclei nach forciertem Schwimmen in kaltem Wasser gezeigt werden (Seeger et al., 1984). In dieser Studie war der experimentelle Stimulus nicht die Anstrengung allein, sondern der durch Stromstöße an den Pfoten und das kalte Wasser ausgelöste Stress. Die reine, unforcierte Schwimmleistung verursachte dagegen keine opioiderge Aktivierung.

In weiteren Studien wurde dann aber der direkte Zusammenhang zwischen körperlicher Anstrengung und einer erhöhten endogenen opioidergen Aktivität etabliert. Ebenfalls bei Ratten waren nach vierstündigem forciertem Schwimmen die Endorphinkonzentrationen in Hypothalamus, Hypophyse, Nebennieren und im Blutplasma erhöht. Ein siebentägiges Schwimmtraining verstärkte den Anstieg der Endorphine nach einer Schwimmeinheit weiter (Tendzegolskis et al., 1991), was auf einen Dosiseffekt hinweist.

Auch nach kurzzeitiger und nur mäßiger Anstrengung wurde eine erhöhte opioiderge Aktivität in der Adenohypophyse gefunden (Aravich et al., 1993). In einer neueren immunohistochemischen Arbeit an Ratten wurde eine Beeinflussung der μ -Opioid-Rezeptor-Expression im Hippocampus durch Ausdauerbelastung festgestellt. Akute, kurzzeitige (sieben-tägige) Belastung erhöhte die MOR-Expression im Hippocampus, die durch eine chronische 45-tägige Belastung im Sinne einer Down-Regulation wieder verringert wurde (de Oliveira et al., 2010).

Auch in Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis zeigten sich dynamische opioiderge Veränderungen durch körperliche Anstrengung. Ratten, die über mehrere Wochen regelmäßig gelaufen waren, hatten erhöhte β -Endorphin-Konzentration im Liquor. Diese waren unmittelbar nach Ende des Laufs am höchsten und kehrten erst nach 96 Stunden erzwungener Laufpause auf das Ruhelevel zurück (Hoffmann et al., 1990). Auch konnte gezeigt werden, dass Laufradaktivität bei Ratten vergleichbare antinozizeptive Effekte wie exogen applizierte Morphinderivate hat und die analgetische Wirkung dieser Morphinderivate verringert ist (Mathes und Kanarek, 2001). Dies interpretieren die Autoren als eine chronische Hochregulierung des endogenen Opioidsystems durch Ausdauerbelastung, die eine Toleranzentwicklung gegenüber exogen zugeführten Opioiden bewirkt.

Die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung durch chronische körperliche Anstrengung wurde bereits 1982 diskutiert und ähnliche Mechanismen mit der Suchtentwicklung durch exogene Opiate postuliert. Christie et al. injizierten Mäusen, die zuvor regelmäßig geschwommen waren, den Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon, und konnten Entzugssymptome feststellen, die denen nach chronischer Morphingabe ähnlich waren (Christie und Chesher, 1982). Ratten zeigten nach regelmäßiger Laufbandaktivität eine verringerte analgetische Wirkung von Opioiden und nach

Naloxongabe ebenfalls milde Entzugssyndrome (Smith und Yancey, 2003), was darauf hindeutet, dass chronische Sportbelastung zu ähnlichen neuronalen Adaptationen führt wie chronischer Drogenkonsum (z.B. mit Opiaten).

4.2 Interpretation der Regionen mit ausdauerinduzierter Opioidfreisetzung und opioiderg-dopaminerge Wechselwirkungen

In dieser Studie wurden erstmalig spezifische regionale Änderungen der Opioidbindung nach einem zweistündigen Ausdauerlauf nachgewiesen und zwar vor allem in präfrontalen, limbischen bzw. para-limbischen Regionen.

Der orbitofrontale Anteil des PFC ist beteiligt an der emotionalen und motivationalen Bewertung von neuen Stimuli und steht dabei in enger Verbindung zur Amygdala. Der OFC wird ebenfalls aktiviert bei angenehmen Berührungen, Geschmack und Geruch, aber auch bei komplexeren primären Verstärkern wie beim Gewinn von Geld (Dalglish, 2004; Rolls, 2004).

Das anteriore Cingulum ist Teil des limbischen Systems. Es wird unterteilt in einen dorsalen, eher „kognitiven“ Anteil und einen ventralen, mehr affektiven Anteil und wird heute als eine zentrale Integrations- und Regulationsstelle für Affekt und Emotion betrachtet, die auch entscheidend am „Bewusstwerden“ von Emotion beteiligt ist. Insbesondere der „affektive“ Anteil wird durch eine Vielzahl emotionaler Stimuli aktiviert. Es wird angenommen, dass es als Kontrollinstanz fungiert, die neue Informationen mit potentiellen motivationalen Folgen mit dem aktuellen funktionellen Zustand des Organismus abgleicht und mithilfe von Projektionen in den PFC mögliche Reaktionen anpasst (Bush et al., 2000; Dalglish, 2004).

Unter Belohnung versteht man einen komplizierten psychologischen Prozess, der mehrere Hirnregionen und Mechanismen einbezieht (Berridge und Kringelbach, 2008). Es kann vereinfacht beschrieben werden als ein Stimulus, den ein Individuum zu erreichen bestrebt ist und einige Anstrengung dafür aufbietet. Es liegt aus evolutionsbiologischer Sicht die Vermutung nahe, dass die Euphorie oder das entstehende Wohlfühl durch Laufen im Zusammenhang mit Belohnung steht. Es ist bekannt, dass Belohnung eng gekoppelt ist mit opioiderg-dopaminergen Interaktionen in

mesolimbischen Regionen, insbesondere dem Nucleus accumbens. In dieser Region wird auch durch Drogen wie Opiate, Nikotin, Amphetaminen, Ethanol und Kokain sowohl eine Dopamin-, als auch eine Endorphinausschüttung ausgelöst (Di Chiara und Imperato, 1988; Olive et al., 2001). Aufgrund dessen hätte man Veränderungen auch der opioidergen Transmission im Nucleus accumbens nach Ausdauerlauf erwarten können und obwohl in dieser Studie das dopaminerge System nicht untersucht wurde, ist durchaus zu erwarten, dass solche Veränderungen im Kontext von Sport auch im dopaminergen System detektierbar sind. Insbesondere, da Belohnung als komplex zusammengesetzter psychologischer Mechanismus aus den Komponenten „wollen“ („wanting“), Wohlgefühl („liking“) und Lernen besteht, wobei vor allem das „wanting“ dopaminerg vermittelt wird (Berridge und Kringelbach, 2008). Eine Aktivierung des dopaminergen Systems durch Ausdauerbelastung ist von Wang et al. erstmalig untersucht worden. Die Autoren benutzten [¹¹C]Raclopride als PET-Tracer, um striatale Dopaminausschüttungen bei zwölf gesunden Probanden (im Vergleich zu Ruhe) nach einer 30-minütigen Laufbandbelastung zu untersuchen. Dabei konnten allerdings keine signifikanten Änderungen im dopaminergen System nachgewiesen werden. In dieser Studie sind keine psychologischen oder affektiven Daten erhoben worden und es bleibt somit unklar, ob die Laufbandbelastung überhaupt eine Euphorie oder die Aktivierung des Belohnungssystems ausgelöst hat (Wang et al., 2000). Es ist bis dato unklar, wie sich das dopaminerge System im Zusammenhang mit langer Ausdauerbelastung in Hinblick auf die Auslösung von Euphorie verhält.

Janal et al. konnten in einem Vergleich von drei unterschiedlichen experimentellen Laufbelastungen (15 min. Laufband, 40 min. Laufband, 40 min. Outdoor-Lauf) bei regelmäßigen Läufern ausschließlich nach dem Lauf im Freien eine erhöhte Schmerzschwelle messen (Janal, 1996). Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass ein Lauf unter „Laborbedingungen“ auf dem Laufband eventuell eine Aktivierung von Belohnungssystemen vermindert. Auch die Daten der vorgelegten Studie weisen darauf hin, dass die Beeinflussung des Affekts durch einen Ausdauerlauf im Rahmen einer bevorstehenden experimentellen Untersuchung tendenziell geringer ist als im Vergleich mit normalen Trainingsläufen.

4.3 Alternative Interpretationen der Diprenorphin-Bindungsreduktion nach Ausdauersport

Eine theoretische Möglichkeit, falsch niedrige Werte für das Diprenorphin-DV zu erhalten, wäre eine erhöhte hämodynamische Aktivität nach dem Lauf im Vergleich zur Ruheuntersuchung („wash-out“ durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen und erhöhte Perfusion). Dies ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, da sich die Werte für arteriellen Blutdruck und Puls in beiden Untersuchungskonditionen zum Zeitpunkt der Injektion des Tracers, welche etwa 30 Minuten nach Ende des Laufes erfolgte, nicht unterschieden. Außerdem ist gezeigt worden, dass das DV von Opioidrezeptorliganden vom cerebralen Blutfluss nicht beeinflusst wird (Endres et al., 2003).

Es ist bekannt, dass es durch eine konstant hohe Belastung (d.h. Aktivierung) eines Rezeptorsystems zu einer Rezeptor-Internalisierung oder Rezeptor-Down-Regulation kommen kann (Laruelle, 2000; Sprenger et al., 2005). Dies könnte in Ligandenaktivierungsstudien zu verringerten Werten für das Distributionsvolumen führen, da im untersuchten Gewebe weniger Rezeptoren für die Ligandenbindung zur Verfügung stehen. Dies lässt sich in dieser Studie nicht ausschließen, wäre aber als ein weiterer Hinweis auf eine chronische Aktivierung des endogenen opioidergen Systems bei regelmäßig trainierenden Läufern zu werten.

Es ist bei Arbeiten, die Tiermodelle mit erzwungener Aktivität (z.B. elektrische Stimulation oder Schwimmen in kaltem Wasser bei Ratten) verwenden, angemerkt worden, dass die resultierenden Veränderungen auch stress-induziert sein könnten und nicht oder nicht allein auf die experimentelle Lauf- oder Schwimmbelastung zurückzuführen seien (Dishman, 2009b; Droste, 1991). Auch Schmerzen können eine Ausschüttung endogener opioiderger Liganden aktivieren, die mit μ -Rezeptoren in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Regionen interagieren (Sprenger et al., 2006; Zubieta et al., 2001) und somit einen Störfaktor darstellen. Die Probanden dieser Studie konnten alle den Lauf ohne Schmerzen oder Unwohlsein in einem selbstgewählten und ihren normalen Trainingsgewohnheiten entsprechenden Tempo absolvieren. Desweiteren wurden in drei privaten Trainingsläufen Stimmungsdaten erhoben, die nahezu identisch waren zu denen am Tag der Untersuchung, was dahingehend interpretiert werden kann, dass die Läufer

den experimentellen Lauf vergleichbar mit sonstigen Trainingsläufen empfanden und durch das experimentelle Umfeld nur wenig beeinflusst oder gestresst waren.

In einer Studie von Hume et al. (2007) wurde die Eignung von markiertem Diprenorphin in Zweifel gezogen, Änderungen der Opioidrezeptorbindung nach der Applikation exogener oder synthetischer Opioide (in diesem Fall Oxycodon, Morphin und Buprenorphin) darzustellen, was auch im Fall endogener Opioide problematisch sein könnte. Dem widerspricht eine Autoradiographiestudie von Seeger et al. (1984) mit [^3H]DPN, die eine verringerte stress-induzierte Opioidrezeptorbindung in Rattengehirnen nachweisen konnte, weshalb Diprenorphin durchaus als geeignet erscheint, Änderungen der Opioidbindung durch endogene Opioide, wie zum Beispiel durch einen Ausdauerlauf, darstellen zu können. Desweiteren verwendeten Sprenger et al. (2006) [^{18}F]FDPN, um die opioiderge Aktivierung durch Hitzeschmerz zu untersuchen und konnten damit erfolgreich eine verringerte Tracerbindung in bekannten schmerzmodulierenden Regionen (vor allem im rostralen ACC) nachweisen.

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass es in keiner Hirnregion zu einer verstärkten Bindung von [^{18}F]FDPN nach dem Ausdauerlauf kam, was einer Deaktivierung der opioidergen Transmission entspräche, wie dies für induzierte Traurigkeit beschrieben worden ist (Zubieta et al., 2003). Durch bewusst hervorgerufene Erinnerungen an traurige autobiographische Erlebnisse kam es zu einer verstärkten Bindung des μ -spezifischen Opioidrezeptor-Liganden [^{11}C]Carfentanil im rostralen ACC, im ventralem Pallidum, in der Amygdala und im inferioren temporalen Cortex als Hinweis auf eine erhöhte Rezeptor-Verfügbarkeit in diesen Regionen (Zubieta et al., 2003). In fronto-limbischen Hirnregionen verursacht hingegen körperliche Anstrengung eine verminderte Ligandenbindung. Die Veränderungen der opioidergen Transmission in diesen Regionen durch Ausdauerlauf sind also denen bei Traurigkeit genau entgegengesetzt.

4.4 Affektmodulation nach normalen Trainingsläufen

Durch die zusätzlich durchgeführte Erhebung von VAMS-Scores für Euphorie im Rahmen regulärer Trainingsläufe in gewohntem Trainingsumfeld konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen der Studienläufe erhobenen Werte durchaus übertragbar auf

Alltagsbedingungen von ambitionierten Athleten sind. Die im privaten Trainingsrahmen erhobenen Daten weisen sogar darauf hin, dass der Studieneffekt unterschätzt sein könnte. Es zeigte sich ein sehr lang andauernder Effekt der Stimmungsaufhellung von mindestens 240 Minuten. In unserem selektierten Probandenkollektiv (Vertrautheit mit affektiven Veränderungen durch den Lauf, erfahrene, gut trainierte Läufer) tritt er sehr zuverlässig reproduzierbar auf und ist vereinbar mit Daten in der Literatur, wo positive Stimmungsveränderungen über einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden nach Beendigung einer aeroben Sportbelastung dokumentiert wurden (Sibold und Berg, 2010) und im Tierversuch erhöhte Endorphinspiegel im CSF erst nach 96 h wieder baseline-Werte erreichten (Hoffmann et al., 1990).

4.5 Methodenkritik und Ausblick

PET-Ligandenaktivierungsstudien sind nicht zuletzt durch die notwendige radiochemische Herstellung des Tracers aufwändig und teuer. Aufgrund dessen und wegen der Belastung der Probanden durch Radioaktivität und eventuelle arterielle Kanülierung muss das untersuchte Probandenkollektiv in solchen Studien auf ein Minimum begrenzt bleiben. Hierdurch ist die statistische Power solcher Studien limitiert (Phan et al., 2002).

Es sind in dieser Studie nur männliche Probanden eingeschlossen worden, die viel und gerne laufen und insbesondere mit dem Phänomen eines durch den Lauf entstehenden Hochgefühls vertraut waren. Dies ist eine Limitation der Studie. Ferner ist zu bedenken, dass bei der Ausschüttung endogener Opiode große interindividuelle Unterschiede bestehen und durchaus nicht alle Läufer intensive psychische Effekte oder gar rauschhafte Zustände entsprechend einem Runner's High (Farrell et al., 1982; Goldfarb und Jamurtas, 1997) erleben. Auch Läufer, die Affektmodulationen erlebt haben, erfahren diese nicht sicher reproduzierbar bei jedem Lauf, wie auch der im Blut gemessene Endorphinanstieg nicht bei jedem Lauf gleich ist (Sheps et al., 1988).

Aus Gründen des Strahlenschutzes und dementsprechender Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz bzw. der Ethikkommission wurden keine weiblichen Probanden in die Studie eingeschlossen, was eine Verallgemeinerung der Daten limitiert.

Weder Probanden noch Untersucher konnten aufgrund des Setups in dieser Pilotstudie verblindet werden, so war dem Läufer naturgemäß bekannt, dass es sich einmal um die Laufbedingung und einmal um die Kontrollbedingung handelte. Die Probanden sind zwar über die genauen Ziele im Unklaren gelassen worden, mussten aber aus ethischen Gründen darüber aufgeklärt werden, dass mithilfe der PET „Veränderungen im Gehirn“ durch einen Ausdauerlauf untersucht werden sollen. Eine Beeinflussung ist demnach nicht vollständig auszuschließen. Hinzu kommt die schon angesprochene intrinsische Schwierigkeit, Probanden über die Tatsache zu verblinden, dass und wie sie trainieren sollen (Salmon, 2001). Weitere grundlegende Aspekte sind Belohnungserwartung, soziale Verstärkung, Aufmerksamkeit, die sehr schwer zu kontrollieren sind (Dishman, 1985).

Der in dieser Studie verwendete Tracer [^{18}F]FDPN ist unselektiv mit vergleichbarer Affinität zu μ -, κ - und δ -Rezeptoren. Es können also keine Aussagen darüber gemacht werden, welcher Rezeptor-Subtyp die affektiven Veränderungen maßgeblich moduliert. Der μ -Rezeptor (MOR) wird mit Belohnung und Euphorie in Verbindung gebracht und vermittelt die Effekte von endogenen Endorphinen (Bodnar, 2007). Eine kürzlich erschienene Arbeit hat mit dem μ -selektiven Rezeptorliganden [^{11}C]Carfentanil zwei verschiedene Belastungsintensitäten beim Menschen mit PET untersucht und mit einem Ruhe-Scan verglichen ($n = 22$). Eine mittlere Intensität (60 Min. Fahrradergometer (moderate intensity continuous training (MICT)) und eine hohe Intensitätsbedingung (fünf Maximalbelastungen über 30 Sek., vier Minuten Pause) (Saaniyoki et al., 2018). Es zeigte sich eine Intensitätsabhängigkeit sowohl des Ausmaßes der Bindungsänderungen am MOP als auch des Ausmaßes der affektiven Veränderungen. Nach der hohen Belastung kam es zu einer ausgeprägten Reduktion der Rezeptorverfügbarkeit vor allem in Thalamus, ACC, OFC und Insula entsprechend einer Ausschüttung endogener Endorphine, jedoch zu einer eher negativen Stimmungsveränderung. Hingegen führte die mittlere Intensität zu keiner nachweisbaren Bindungsänderung des MOP, aber zu höheren Euphorieratings und positiven Affektänderungen. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen insgesamt für eine Ausschüttung von endogenen Opioiden durch Ausdauersport im Sinne der Endorphinhypothese und untermauern die Pilotdaten dieser Studie. Auch Hiura fanden in ihrer aktuellen, ebenfalls mit μ -selektivem [^{11}C]Carfentanil

durchgeführten PET-Studie eine intensitätsabhängige Aktivierung des μ -opioidergen Systems. Sie fanden in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Saanijoki et al., dass eine weniger intensive Belastung auf einem Fahrradergometer zu höheren Werten einer Mood-Skala führte, während die maximale Belastung („severe intensity“) zu eher negativen Affektveränderungen führte (Hiura et al., 2017). Auch hier war eine mit der Endorphinhypothese kongruente Bindungsänderung im μ -opioidergen Transmittersystem im limbischen Cortex, insbesondere der Insula, und im Kleinhirn nachweislich.

Es bestehen also neue Hinweise auf eine Intensitätsabhängigkeit der zentralen Endorphinfreisetzen und daran gekoppelte Affektveränderungen. Auch in einer älteren Arbeit von Radosevich zeigte sich ein intensitätsabhängiger Anstieg der Plasmaendorphinspiegel, während lediglich niedrige Belastungsintensitäten einen Endorphinanstieg im CSF zur Folge hatten (Radosevich et al., 1989). Weiterführende Untersuchungen sind also erforderlich um die Zusammenhänge zwischen der Art und Intensität der körperlichen Belastung und der Art und Intensität der affektiven Modulation weiter zu entschlüsseln.

Subtyp-spezifische Rezeptorliganden, wie z.B. das in den genannten Studien verwendete [^{11}C]Carfentanil für den MOP, ergeben für die Zukunft vielfältige Möglichkeiten, die opioidergen Transmissionsvorgänge auf Rezeptorebene weiter zu erforschen. Es stehen für das opioiderge System die μ -selektiven [^{11}C]Carfentanil und [^{18}F]Fluorocyclofoxy, das δ -selektive [^{11}C]Naltrindole zur Verfügung, für das κ -System der relativ neue [^{11}C]LY2795050. Durch die Entwicklung und weitere Evaluation von Auswertungsverfahren für PET-Ligandenaktivierungsstudien, die auf dem Vergleich mit Referenzregionen im Gehirn basieren („simplified reference tissue models“), entfällt außerdem zunehmend die Notwendigkeit von arteriellen Blutproben. Dies verringert die Invasivität der Studien und erleichtert die Rekrutierung von Probanden.

Es erscheint aber höchst unwahrscheinlich, dass komplexe psychologische Phänomene wie Motivation, Belohnung und Affekt im Kontext von Ausdauersport durch ein einziges Transmittersystem kontrolliert werden. Neben den opioidergen und dopaminergen Systemen wird in aktuellen Forschungsarbeiten auch die Rolle der Endocannabinoide untersucht: zunächst konnten Sparling et al. nach einer 50-minütigen moderaten

Belastung auf einem Laufband oder Fahrradergometer erhöhte periphere Spiegel von Anandamide, dem wichtigsten peripheren und zentralen Endocannabinoid messen (Sparling et al., 2003). Raichlen et al. konnten dann eine Intensitätsabhängigkeit des sportbedingten Anstiegs von Endocannabinoiden nachweisen (Raichlen et al., 2013). Fuß et. al fanden unlängst bei Mäusen Effekte von Ausdauerläufen im Laufrad auf Teilaspekte des „Runner’s High“ (Sedierung, Anxiolyse und herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit) und interpretierten dies als Unterstützung der Endocannabinoid-Hypothese, die die affektiven Veränderungen nach Ausdauerlauf vornehmlich dem Endocannabinoidsystem zuschreibt (Fuss et al., 2015). Die Affektmodulation durch Ausdauerlauf (also die eigentliche Euphorie) als der zentrale Aspekt des „Runner’s High“ lässt sich allerdings im Mausmodell nicht überprüfen.

Weitere Forschung ist also notwendig, um die vielfältigen Wechselwirkungen und die in vielen Aspekten überlappenden Wirkungen vor allem des opioidergen, des dopaminergen und des Endocannabinoid-Systems für die Generierung hedonischer, motivationaler und affektiver Mechanismen zu beleuchten.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Effekt eines zweistündigen Ausdauerlaufes auf die Ausschüttung endogener Endorphine gemäß der Endorphin-Hypothese zu überprüfen und sie in Korrelation zu setzen mit positiven Affektveränderungen.

Hierzu wurden zehn männliche, erfahrene und gut trainierte Ausdauerläufer mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie und dem unselektiven Opioidrezeptorliganden [^{18}F]Diprenorphin an zwei verschiedenen Tagen untersucht: einmal eine Ruheuntersuchung nach 24-stündiger Sportkarenz und einmal nach einem 2-stündigen Ausdauerlauf als experimentellem Stimulus. Statistische parametrische Karten wurden erstellt und für die voxelweise Analyse der Ligandenbindung im Gehirn verwendet. Mit Hilfe visueller Analogskalen (VAMS) wurden Stimmungsdaten erhoben. Die Werte für Euphorie stiegen signifikant von $37,6 \pm 19,6/100$ vor dem Lauf auf $73,3 \pm 13,2/100$ nach dem Lauf und war verbunden mit einem signifikanten Abfall der Ligandenbindung von [^{18}F]Diprenorphin nach dem Lauf. Es zeigten sich verminderte Distributionsvolumina für [^{18}F]Diprenorphin nach dem Lauf vor allem in präfrontalen und limbischen Gehirnarealen (insbesondere im präfrontalen Cortex, im orbitofrontalen Cortex, im dorsolateralen präfrontalen Cortex, im anterioren und posterioren cingulären Cortex, in der Insula und im Gyrus parahippocampalis) und wurden nachfolgend teilweise mittels Region-of-interest-Analysen untermauert. In einem weiteren Schritt wurden die Veränderungen der Distributionsvolumina mit den mittels visueller Analogskalen erhobenen Stimmungsdaten der Läufer korreliert und ergaben einen inversen Bezug zwischen Ligandenbindung und Euphorie. In einem zusätzlichen Experiment wurden die mittels visueller Analogskalen ermittelten Euphorie-Werte nach normalen Trainingsläufen der Probanden ohne zusätzlichen Positronen-Emissions-Tomographie-Scan erhoben. Es zeigte sich, dass die positiven Affektveränderungen in sehr ähnlichem Maße wie im Rahmen des Positronen-Emissions-Tomographie-Experimentes auftraten und über einen langen Zeitraum (mindestens 240 Minuten) anhielten.

Zusammengefasst bestätigen unsere Daten die Endorphin-Hypothese dahingehend, dass durch einen Ausdauerlauf endogene Opiode ausgeschüttet werden und dies mit positiven Affektveränderungen im Zusammenhang steht. Diese opioidergen Transmissionsänderungen treten in Hirnregionen auf, die im Einklang stehen zu aktuellen

Modellvorstellungen zur opioidergen Vermittlung affektiver Effekte, i.e. anteriores Cingulum, orbitofrontaler Cortex und Inselregion.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema der Modellannahmen von Kringelbach und Berridge	22
Abb. 2: Strukturformel des Morphins	23
Abb. 3: Schema des Detektorsystems eines PET-Scanners.....	39
Abb. 4: Prinzip der Ligandenaktivierung	40
Abb. 5: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs zu den beiden experimentellen Bedingungen	49
Abb. 6: Molekülstruktur von [18F]Diprenorphin	50
Abb. 7: VAMS Euphorie: Median, 95%-Konfidenzintervall und Minimal-/Maximalwerte	58
Abb. 8: VAMS-Scores, alle Items	59
Abb. 9: Verlauf der VAMS-Scores für "Euphorie" nach normalen Trainingsläufen.....	60
Abb. 10: Verlauf der VAMS-Werte für Euphorie	61
Abb. 11: Regionen mit Reduktionen der Opioidrezeptorverfügbarkeit nach Ausdauerlauf im Vergleich mit der Kontrolluntersuchung in Ruhe.....	62
Abb. 12: Zunahmen der Opioidrezeptorverfügbarkeit nach Ausdauerlauf im Vergleich mit der Kontrolluntersuchung in Ruhe.	64
Abb. 13: Signifikante opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport im orbitofrontalen Cortex rechts	66
Abb. 14: Signifikante opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport im ACC	67
Abb. 15: Opioiderge Bindungsänderung durch Ausdauersport in der Insel.....	68
Abb. 16: Korrelation der Opioidbindung mit den VAMS-Werten für Euphorie.	70

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verwendete PET-Isotope, deren physikalische Eigenschaften, sowie Beispiele für in der PET verwendete Tracer.....	36
Tab. 2: Abklingzeit (decay time) von PET-Szintillationskristallen	37
Tab. 3: Blutdruckwerte und Herzfrequenz im Vergleich	57
Tab. 4: Die anatomischen Regionen mit signifikanter Abnahme der [^{18}F]FDPN-Bindung nach 2stündigem Ausdauerlauf im Vergleich mit der Ruhebedingung	63

8. Literaturverzeichnis

Abbadie C, Pan YX, Pasternak GW. Immunohistochemical study of the expression of exon11-containing mu opioid receptor variants in mouse brain. *Neuroscience*. 2004; 127: 419-430

Ahearn EP. The use of visual analog scales in mood disorders: a critical review. *J Psychiatr Res*. 1997; 31: 569-579

Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med*. 1969; 62: 989-993

Akil H, Meng F., Devine D.P., Watson S.J. Molecular and Neuroanatomical Properties of the Endogenous Opioid System: Implications for Treatment of Opiate Addiction. *Seminars in Neuroscience*. 1997; 9: 70-83

Allen M, Thierman J, Hamilton D. Naloxone eye drops reverse the miosis in runners--implications for an endogenous opiate test. *Can J Appl Sport Sci*. 1983; 8: 98-103

Anderson BJ, Greenwood SJ, McCloskey D. Exercise as an intervention for the age-related decline in neural metabolic support. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2

Aravich PF, Rieg TS, Lauterio TJ, Doerries LE. Beta-endorphin and dynorphin abnormalities in rats subjected to exercise and restricted feeding: relationship to anorexia nervosa? *Brain Res*. 1993; 622: 1-8

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000; 62: 633-638

Beckett AH, Casy AF. Synthetic analgesics: stereochemical considerations. *J Pharm Pharmacol*. 1954; 6: 986-1001

Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 199: 457-480

Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015; 86: 646-664

Besse D, Lombard MC, Zajac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res*. 1990; 521: 15-22

Birgul N, Weise C, Kreienkamp HJ, Richter D. Reverse physiology in drosophila: identification of a novel allatostatin-like neuropeptide and its cognate receptor structurally related to the mammalian somatostatin/galanin/opioid receptor family. *EMBO J*. 1999; 18: 5892-5900

Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatry P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2349-2356

Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2006. *Peptides*. 2007; 28: 2435-2513

Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides*. 2006; 27: 3391-3478

Boecker H, Henriksen G, Sprenger T, Miederer I, Willoch F, Valet M, Berthele A, Tolle TR. Positron emission tomography ligand activation studies in the sports sciences: measuring neurochemistry in vivo. *Methods*. 2008a; 45: 307-318

Boecker H, Othman A, Mueckter S, Scheef L, Pensel M, Daamen M, Jankowski J, Schild H, Tölle T, Schreckenberger M. Advocating neuroimaging studies of transmitter release in human physical exercise challenges studies. *Open Access Journal of Sports Medicine*. 2010: 168-175

Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex*. 2008b; 18: 2523-2531

Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*. 2004; 432: 345-352

Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, Bouvier C, Williams JT, Low M, Grandy DK. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type. *FEBS Lett*. 1994; 347: 284-288

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4: 215-222

Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, Martin JB, McArthur JW. Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. *N Engl J Med*. 1981; 305: 560-563

Chavkin C, James IF, Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. *Science*. 1982; 215: 413-415

Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*. 1993; 44: 8-12

Christie MJ, Cheshier GB. Physical dependence on physiologically released endogenous opiates. *Life Sci*. 1982; 30: 1173-1177

Clapham DE, Neer EJ. G protein beta gamma subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37: 167-203

Colt EW, Spyropoulos E. Running and stress fractures. *Br Med J*. 1979; 2: 706

Connor M, Christie MD. Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: 493-499

Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5: 583-589

de Oliveira MS, da Silva Fernandes MJ, Scorza FA, Persike DS, Scorza CA, da Ponte JB, de Albuquerque M, Cavaleiro EA, Arida RM. Acute and chronic exercise modulates the expression of MOR opioid receptors in the hippocampal formation of rats. *Brain Res Bull*. 2010; 83: 278-283

Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *J Sports Med Phys Fitness*. 1983; 23: 30-38

Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, Pompeu FA, Coutinho ES, Laks J. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology*. 2009; 59: 191-198

Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*. 1996; 48: 567-592

Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85: 5274-5278

Dietrich A. Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine*. 2004; 38: 536-541

Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Br J Sports Med*. 2001; 35: 114-117

Dishman RK. Medical psychology in exercise and sport. *Med Clin North Am*. 1985; 69: 123-143

Dishman RK, O'Connor Patrick J. . Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity*. 2009a; 2: 4-9

Dishman RK, O'Connor, Patrick J. . Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity*. 2009b: 4-9

Droste C. [Physical exercise, endogenous opiates and pain regulation.]. *Schmerz*. 1991; 5: 138-147

Endres CJ, Bencherif B, Hilton J, Madar I, Frost JJ. Quantification of brain mu-opioid receptors with [¹¹C]carfentanil: reference-tissue methods. *Nucl Med Biol*. 2003; 30: 177-186

Evans CJ, Keith DE, Jr., Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*. 1992; 258: 1952-1955

Farrell PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP. Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol*. 1982; 52: 1245-1249

Fedele F, Benedetti G, Vizza CD, Agati L, Penco M, Barletta C, Scavo D, Dagianti A. Role of endogenous opioids on nociceptive threshold in patients with exercise-induced myocardial ischemia. *Cardiologia*. 1991; 36: 207-211

Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*. 2007; 59: 88-123

Friston K. Analysing Brain Images: Principles and Overview. In: Frackowiak RS FK, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, Hrsg. *Human Brain Function*. San Diego (CA): Academic Press, 1997: 25-41

Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, Gass P. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112: 13105-13108

Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, Cook EE, Tristani FE, Duthie EH, Martinson DR, Hagen TC, McCarty DJ. Running elevates plasma beta-endorphin immunoreactivity and ACTH in untrained human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1981; 168: 1-4

Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med*. 1997; 24: 8-16

Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979; 76: 6666-6670

Greist JH, Klein MH, Eischens RR, Faris J, Gurman AS, Morgan WP. Running as treatment for depression. *Compr Psychiatry*. 1979; 20: 41-54

Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21: 635-652

Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, Aston JA, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22: 1425-1439

Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex. *Peptides*. 1997; 18: 1635-1639

Hanner M, Moebius FF, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, Kempner E, Glossmann H. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 8072-8077

Harber VJ, Sutton JR. Endorphins and exercise. *Sports Med.* 1984; 1: 154-171

Hawkins KN, Knapp RJ, Gehlert DR, Lui GK, Yamamura MS, Roeske LC, Hruby VJ, Yamamura HI. Quantitative autoradiography of [³H]CTOP binding to mu opioid receptors in rat brain. *Life Sci.* 1988; 42: 2541-2551

Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain.* 2008; 131: 1171-1196

Hiura M, Sakata M, Ishii K, Toyohara J, Oda K, Nariai T, Ishiwata K. Central mu-Opioidergic System Activation Evoked by Heavy and Severe-Intensity Cycling Exercise in Humans: a Pilot Study Using Positron Emission Tomography with ¹¹C-Carfentanil. *Int J Sports Med.* 2017; 38: 19-26

Hoffmann P, Terenius L, Thoren P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Pept.* 1990; 28: 233-239

Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975; 258: 577-580

Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, Fujita M, Gjedde A, Gunn RN, Holden J, Houle S, Huang SC, Ichise M, Iida H, Ito H, Kimura Y, Koeppe RA, Knudsen GM, Knuuti J, Lammertsma AA, Laruelle M, Logan J, Maguire RP, Mintun MA, Morris ED, Parsey R, Price JC, Slifstein M, Sossi V, Suhara T, Votaw JR, Wong DF, Carson RE. Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1533-1539

Janal MN. Pain sensitivity, exercise and stoicism. *J R Soc Med.* 1996; 89: 376-381

Janal MN, Colt EW, Clark WC, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain.* 1984; 19: 13-25

Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature.* 1999; 399: 697-700

Kanjhan R. Opioids and pain. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995; 22: 397-403

Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89: 12048-12052

Kitchen I, Slowe SJ, Matthes HW, Kieffer B. Quantitative autoradiographic mapping of mu-, delta- and kappa-opioid receptors in knockout mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Brain Res.* 1997; 778: 73-88

Knapp RJ, Malatynska E, Fang L, Li X, Babin E, Nguyen M, Santoro G, Varga EV, Hruby VJ, Roeske WR, et al. Identification of a human delta opioid receptor: cloning and expression. *Life Sci.* 1994; 54: PL463-469

Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med.* 2000; 29: 85-98

Kringelbach ML, Berridge KC. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci.* 2009; 13: 479-487

Kuwert TG, Frank; Haberkorn, Uwe; Krause, Thomas. *Nuklearmedizin*. 4. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2008

Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 423-451

Lawrence Toll GC, Brian M. Cox, Charles Chavkin, MacDonald J. Christie, Olivier Civelli, Mark Connor, Lakshmi A. Devi, Christopher Evans, Graeme Henderson, Volker Höllt, Brigitte Kieffer, Ian Kitchen, Mary-Jeanne Kreek, Lee-Yuan Liu-Chen, Jean-Claude Meunier, Philip S. Portoghese, Toni S. Shippenberg, Eric J. Simon, John R. Traynor, Hiroshi Ueda, Yung H. Wong, 2015: Opioid receptors, introduction. Last modified on 10/08/2015. (Zugriffsdatum: Accessed on 11/08/2018)

Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzemann R, Bendriem B, Gatley SJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990; 10: 740-747

Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature.* 1977; 267: 495-499

Lüllmann HM, Klaus; Wehling, Martin *Pharmakologie und Toxikologie*. 15. Auflage ed. Stuttgart: Thieme, 2003

Luria RE. The validity and reliability of the visual analogue mood scale. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 51-57

MacLean P. Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med.* 1949; 11: 338-353

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage.* 2003; 19: 1233-1239

Manallack DT, Beart, P. M. and Gundlach, A. L. . Psychotomimetic sigma-opiates and PCP. *Trends Pharmacol Sci.* 1986: 448-451

Mandell AJ. The *second* second wind. *Psychiatr Ann* 9:57-69. 1979

Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *J Neurosci*. 1987; 7: 2445-2464

Markoff RA, Ryan P, Young T. Endorphins and mood changes in long-distance running. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14: 11-15

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1976; 197: 517-532

Mathes WF, Kanarek RB. Wheel running attenuates the antinociceptive properties of morphine and its metabolite, morphine-6-glucuronide, in rats. *Physiol Behav*. 2001; 74: 245-251

Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995; 377: 532-535

Meyer JH, Ichise M. Modeling of receptor ligand data in PET and SPECT imaging: a review of major approaches. *J Neuroimaging*. 2001; 11: 30-39

Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ. A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1984; 15: 217-227

Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994; 341: 33-38

Mondin GW, Morgan WP, Piering PN, Stegner AJ, Stotesbery CL, Trine MR, Wu MY. Psychological consequences of exercise deprivation in habitual exercisers. *Med Sci Sports Exerc*. 1996; 28: 1199-1203

Morgan WP. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 1985; 17: 94-100

Neal CR, Jr., Mansour A, Reinscheid R, Nothacker HP, Civelli O, Akil H, Watson SJ, Jr. Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: comparison of ORL1 receptor mRNA expression with (125)I-[(14)Tyr]-orphanin FQ binding. *J Comp Neurol*. 1999; 412: 563-605

Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways. *Science*. 2002; 296: 1636-1639

Norn S, Kruse PR, Kruse E. [History of opium poppy and morphine]. *Dan Medicinhist Arbog*. 2005; 33: 171-184

- Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW. Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *J Neurosci*. 2001; 21: RC184
- Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie (PET). *PhysBl*. 1992: 77-83
- Paffenbarger RS, Jr., & Hyde, R. T. Exercise adherence, coronary heart disease and longevity. Champaign, IL: Human Kinetics Books., 1988
- Pan YX. Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: alternative pre-mRNA splicing and promoters. *DNA Cell Biol*. 2005; 24: 736-750
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7: 103-112
- Partin C. Runner's "high". *JAMA*. 1983; 249: 21
- Pasternak DA, Pan L, Xu J, Yu R, Xu MM, Pasternak GW, Pan YX. Identification of three new alternatively spliced variants of the rat mu opioid receptor gene: dissociation of affinity and efficacy. *J Neurochem*. 2004; 91: 881-890
- Patil HR, O'Keefe JH, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med*. 2012; 109: 312-321
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973; 179: 1011-1014
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002; 16: 331-348
- Pike VW. PET radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30: 431-440
- Portoghese PS. A new concept on the mode of interaction of narcotic analgesics with receptors. *J Med Chem*. 1965; 8: 609-616
- Radosevich PM, Nash JA, Lacy DB, O'Donovan C, Williams PE, Abumrad NN. Effects of low- and high-intensity exercise on plasma and cerebrospinal fluid levels of ir-beta-endorphin, ACTH, cortisol, norepinephrine and glucose in the conscious dog. *Brain Res*. 1989; 498: 89-98
- Raichlen DA, Foster AD, Seillier A, Giuffrida A, Gerdeman GL. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *Eur J Appl Physiol*. 2013; 113: 869-875
- Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, Reisine T. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol*. 1994; 45: 330-334

Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ, Jr., Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*. 1995; 270: 792-794

Rios CD, Jordan BA, Gomes I, Devi LA. G-protein-coupled receptor dimerization: modulation of receptor function. *Pharmacol Ther*. 2001; 92: 71-87

Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004; 55: 11-29

Rosch PJ. Exercise and stress reduction. *Compr Ther*. 1985; 11: 10-15

Rossier J, French ED, Rivier C, Ling N, Guillemin R, Bloom FE. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature*. 1977; 270: 618-620

Ruhlmann J OP, Biersack HJ PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen. Hrsg. 1. Auflage Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1998

Saanijoki T, Tuominen L, Tuulari JJ, Nummenmaa L, Arponen E, Kalliokoski K, Hirvonen J. Opioid Release after High-Intensity Interval Training in Healthy Human Subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43: 246-254

Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev*. 2001; 21: 33-61

Sanchez-Crespo A, Andreo P, Larsson SA. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 44-51

Satoh M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol Ther*. 1995; 68: 343-364

Seeger TF, Sforzo GA, Pert CB, Pert A. In vivo autoradiography: visualization of stress-induced changes in opiate receptor occupancy in the rat brain. *Brain Res*. 1984; 305: 303-311

Sesack SR, Pickel VM. Dual ultrastructural localization of enkephalin and tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat ventral tegmental area: multiple substrates for opiate-dopamine interactions. *J Neurosci*. 1992; 12: 1335-1350

Seth P, Fei YJ, Li HW, Huang W, Leibach FH, Ganapathy V. Cloning and functional characterization of a sigma receptor from rat brain. *J Neurochem*. 1998; 70: 922-931

Sheps DS, Koch G, Bragdon EE, Ballenger MN, McMurray RG. The reproducibility of resting and post exercise plasma beta-endorphins. *Life Sci*. 1988; 43: 787-791

Sibold JS, Berg KM. Mood enhancement persists for up to 12 hours following aerobic exercise: a pilot study. *Percept Mot Skills*. 2010; 111: 333-342

- Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70: 1947-1949
- Smith KS, Berridge KC. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci*. 2007; 27: 1594-1605
- Smith MA, Yancey DL. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: mu-opioid tolerance and physical dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 168: 426-434
- Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*. 2003; 14: 2209-2211
- Spilker ME, Sprenger T, Valet M, Henriksen G, Wagner K, Wester HJ, Toelle TR, Boecker H. Quantification of [18F]diprenorphine kinetics in the human brain with compartmental and non-compartmental modeling approaches. *NeuroImage*. 2004; 22: 1523-1533
- Sprenger T, Berthele A, Platzer S, Boecker H, Tolle T. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *European Journal of Pain*. 2005; 9: 117-121
- Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Spilker ME, Willoch F, Wagner KJ, Wester HJ, Tölle TR. Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain*. 2006; 122: 63-67
- Sriwatanakul K, Lasagna L, Cox C. Evaluation of current clinical trial methodology in analgesimetry based on experts' opinions and analysis of several analgesic studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34: 277-283
- Stefano GB, Zukin RS, Kream RM. Evidence for the presynaptic localization of a high affinity opiate binding site on dopamine neurons in the pedal ganglia of *Mytilus edulis* (Bivalvia). *J Pharmacol Exp Ther*. 1982; 222: 759-764
- Steffny H. Das große Laufbuch. Hrsg. München: Südwest Verlag, 2009: 9
- Stern RA. Assessment of mood states in aphasia. *Semin Speech Lang*. 1999; 20: 33-49; quiz 49-50
- Strader CD, Fong TM, Tota MR, Underwood D, Dixon RA. Structure and function of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63: 101-132
- Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm*. 2009; 116: 777-784
- Talairach PTJ. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: three-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Thieme, New York, 1988
- Tendzegolskis Z, Viru A, Orlova E. Exercise-induced changes of endorphin contents in hypothalamus, hypophysis, adrenals and blood plasma. *Int J Sports Med*. 1991; 12: 495-497

Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1973; 32: 317-320

Thacker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23: 69-74

Torregrossa MM, Jutkiewicz EM, Mosberg HI, Balboni G, Watson SJ, Woods JH. Peptidic delta opioid receptor agonists produce antidepressant-like effects in the forced swim test and regulate BDNF mRNA expression in rats. *Brain Res*. 2006; 1069: 172-181

Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Netusil N. PET studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. *J Nucl Med*. 2000; 41: 1352-1356

Waterhouse RN. Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Mol Imaging Biol*. 2003; 5: 376-389

Werme M, Messer C, Olson L, Gilden L, Thoren P, Nestler EJ, Brene S. Delta FosB regulates wheel running. *J Neurosci*. 2002; 22: 8133-8138

Wester HJ, Willoch F, Tolle TR, Munz F, Herz M, Oye I, Schadrack J, Schwaiger M, Bartenstein P. 6-O-(2-[18F]fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphine ([18F]DPN): synthesis, biologic evaluation, and comparison with [11C]DPN in humans. *J Nucl Med*. 2000; 41: 1279-1286

Wienhard K. PET. Berlin: Springer-Verlag, 1989

Wildmann J, Kruger A, Schmale M, Niemann J, Matthaei H. Increase of circulating beta-endorphin-like immunoreactivity correlates with the change in feeling of pleasantness after running. *Life Sci*. 1986; 38: 997-1003

Williams JP, Thompson JP, McDonald J, Barnes TA, Cote T, Rowbotham DJ, Lambert DG. Human peripheral blood mononuclear cells express nociceptin/orphanin FQ, but not mu, delta, or kappa opioid receptors. *Anesth Analg*. 2007; 105: 998-1005, table of contents

Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; 100: 611-616

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992; 12: 900-918

Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90: 6736-6740

Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*. 1997; 386: 499-502

Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 1145-1153

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001; 293: 311-315

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Henning Boecker, dessen großartiger Unterstützung und unermüdlichen Beistands ich mir stets sicher sein konnte, ob in München oder Bonn; ohne ihn wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke allen Mitarbeitern und Kollegen, die am Gelingen der PET-Untersuchungen und deren Auswertungen großen Anteil hatten, insbesondere Dr. Isabelle Miederer, Dr. Gjermund Henriksen, Prof. Dr. Till Sprenger, Dr. Mary Spilker und Prof. Dr. Klaus Wagner sowie Brigitte Dzewas und Choletta Kruschke.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. Peter Conzen für seine wertvolle Ermutigung und Unterstützung beim Verfassen der Arbeit.

Ich danke ganz besonders Dr. Turgut Brodherr, Marian Oswald, Dr. Dario Mager, Thomas Mundinger, Dr. Natalie Indlekofer und Yildiz Mercan für ihre wertvolle Unterstützung bei Statistik, Graphik, Layout, Technik, Lektorat und für ihren nie versiegenden Zuspruch, vor allem aber für ihre Freundschaft.

Und, dafür sind nicht viele Worte nötig, meiner Familie.